Aus der 5. Medizinischen Abteilung (Gastroenterologie)
des Krankenhauses München-Schwabing - Lehrkrankenhaus
der Ludwig-Maximilians-Universiät München

# Untersuchungen zur Nüchternmotilität im Gastrointestinaltrakt

## Befunde bei Gesunden und Patienten mit bakteriellem Überwuchs

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Adalbert Diegmann
München
1984

Aus der 5. Medizinischen Abteilung (Gastroenterologie)
des Krankenhauses München-Schwabing, Chefarzt: Prof.
Dr. H. Kaess - Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-
Universität München

# Untersuchungen zur Nüchternmotilität im Gastrointestinaltrakt

## Befunde bei Gesunden und Patienten mit bakteriellem Überwuchs

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Adalbert Diegmann
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Professor D. H. Kaess
Mitberichterstatter: Professor Dr. N. Zöllner
Dekan: Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 27.3.84

Für meine Eltern

Am 16. Januar 1902 gelang es Bayliss und Starling im Physiologischen Labor des University College in London, mit einem Extrakt aus Duodenalgewebe intestinale Sekretion hervorzurufen. Damit demonstrierten sie zum ersten Mal die Aktion eines Hormons (1).

Am selben Tag beobachtete Boldyreff im Physiologischen Labor des Kaiserlichen Instituts für Medizin in St. Petersburg vier Perioden cyclischer Peristaltik des Magens und Sekretion der Bauchspeicheldrüse (2).

Die Studie von Bayliss und Starling gilt als klassisch und war früh gefolgt von weiteren Studien dieser Art.

1911 veröffentlichte Boldyreff seine Ergebnisse, sie gerieten in Vergessenheit. Wissenschaftliches Interesse an cyclischen Phänomenen im Gastrointestinaltrakt besteht erst wieder seit den Ergebnissen von Szurszewski (3).

HAUFIG VERWENDETE BEGRIFFE UND ABKÜRZUNGEN

- interdigestiver myoelektrischer Complex "IDMEC"
  elektrische und motorische Phänome im
  Gastrointestinaltrakt während der Nüchternphase
  Synonym
  - migrating motor complex "MMC"
  - motor complex "MC"

- Aktivitätsfront
  eine charakteristische Phase des "IDMEC" Phase III

- bakterieller Dünndarmüberwuchs "BÜ"
  small intestinal bacterial overgrowth "BO"
  pathologische Besiedlung hochgelegener
  Dünndarmabschnitte mit Keimen der Colonflora

- Gastrointestinaltrakt GI-Trakt

- Intervalldauer
  Zeit zwischen zei Aktivitätsfronten "IDMEC"
  Synonym
- Cyclusdauer

GLIEDERUNG


| | Seite |
|---|---|
| 1. EINLEITUNG | 2 |
| 1.1. Physiologische Voraussetzungen der gastrointestinalen Motilität im Nüchternzustand | 2 |
| 1.2. Voraussetzungen der physiologischen und pathologischen bakteriellen Darmbesiedlung | 15 |
| 1.3. Physiologie und Pathophysiologie der enteralen Bakterienbesiedlung | 18 |
| 1.4. Erläuterung der Fragestellungen, Zielsetzungen | 20 |
| 2. MATERIAL UND METHODIK | 22 |
| 2.1. Beschreibung der Stichproben und Indikationen | 23 |
| 2.2. Apparative Voraussetzungen, Meßprinzipien und Versuchsdurchführung | 25 |
| 2.2.1. Motilitätsmessungen | 25 |
| 2.2.2. Atemtestverfahren | 30 |
| 3. RESULTATE | 35 |
| 3.1. Ergebnisse der Motilitätsmessungen | 35 |
| 3.2. Charakterisierung und Vergleich der Aktivitätsfronten bei Probanden und Patienten | 36 |
| 3.3. Charakterisierung der Biorhythmik der Aktivitätsfronten bei Probanden | 47 |
| 3.4. Atemtestverfahren, Kriterien der Auswertung und Ergebnisse bei Probanden und Patienten | 61 |
| 3.5. Charakterisierung der Biorhythmik der Aktivitätsfronten bei Patienten mit bakteriellem Überwuchs, Vergleich mit Gesunden | 71 |
| 3.6. Datentabelle mit Zusammenfassung aller Befunde bei Patienten | 78 |

4. DISKUSSION 84

4.1. Kenngrößen der Aktivitätsfronten 84

4.2. Biorhythmik bei Gesunden 88

4.3. Biorhythmik bei Patienten mit bakteriellem Überwuchs 95

4.4. Beurteilung der Methode als Untersuchungsverfahren im Rahmen der Diagnostik einer gastroenterologischen Schwerpunktabteilung 102

5. ZUSAMMENFASSUNG 110

LITERATUR 113

# 1. Einleitung

1.1. Physiologische Voraussetzungen der gastrointestinalen Motilität im Nüchternzustand

1.2. Voraussetzungen der physiologischen und pathologischen bakteriellen Darmbesiedlung

1.3. Physiologie und Pathophysiologie der enteralen Bakterienbesiedlung

1.4. Erläuterung der Fragestellungen, Zielsetzungen

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Physiologische Voraussetzungen der gastrointestinalen Motilität im Nüchternzustand

Mit den Begriffen "interdigestiver myoelektrischer Komplex (IDMEK)" und "Motorkomplex (MC)" kennzeichnet man die elektrophysiologischen und motorischen Phänomene im Gastrointestinaltrakt während der Nüchternphase. Der MC ist ein Beispiel für das Prinzip des Biorhythmus beim Menschen. Sein formaler Ablauf und seine Steuerung sind in Ansätzen charakterisiert, seine Bedeutung ist jedoch weitgehend unbekannt. Die heutige Interpretation ist teleologisch: man nimmt an, daß durch rhythmische Peristaltik Nahrungs-, Sekret- und Zellreste nach aboral transportiert werden (3, 4, 5).

Die elektrophysiologischen Grundlagen des "myoelektrischen Komplexes" sind "slow waves" und "spike bursts" (6, 9, 10).

Die "slow waves" (Synonym: pacesetter-potential Schrittmacherpotential") sind rhythmische spontane Schwankungen des Membranpotentials der glatten Muskelzellen im Gastrointestinaltrakt. Sie zeigen eine charakteristische Frequenz für einen jeweiligen Abschnitt (z.B. am Magen 4-6/min.) und sind ein Phänomen der Natriumpumpe. Ihre Steuerung ist unbekannt.

Diskutiert wird eine "intrinsische Aktivität" der glatten Muskelzelle des GI-Traktes oder gastrointestinale Schrittmacherzentren ähnlich denen des Herzens.
Die "spike bursts" treten auf beim Calciumeinstrom in die glatte Muskelzelle, sie werden so genannt nach dem graphischen Erscheinungsbild. Der "spike burst" bewirkt irreguläre, nicht fortgeleitete Kontraktionen der Zirkulärmuskelschicht im GI-Trakt.

Den elektrophysiologischen Phänomenen entsprechen jeweils motorische Aktionen (6, 13, 15) (Tab. 1).

Fallen in der Nüchternphase "spike bursts" und "slow waves" zusammen, resultieren fortgeleitete muskuläre Kontraktionen. Dieser Sonderfall der Peristaltik wird dann Aktivitätsfront des Motorkomplex genannt (Abb. 1, 1a). Als biorhythmisches Prinzip zeigt der MC einen phasenhaften Verlauf, diese Phasen sind wie folgt beschrieben (Tab. 1).

Tab. 1: Phaseneinteilung des MC (nach 6, 13, 15)

| | ELEKTROPHYSIOLOGIE | MOTORIK |
|---|---|---|
| PHASE I | Keine "spike burst"-Aktivität vollständige Ruhe | keine Motorik |
| PHASE II | Beginn der "spike burst"-Aktivität, irregulär und nicht koordiniert mit der "slow wave"-Aktivität, | segmentale Kontraktionen ohne Propulsion zu Beginn, mit Propulsion zum Ende der Phase |
| PHASE III | vollstandige Koordination von "spike burst"- und "slow wave" - Aktivität führt zur "Aktivitätsfront" des MC | schnelle peristaltische Kontraktionen mit Propagation vom Magenantrum zur Ileococalklappe |
| PHASE IV | Ende der "spike burst"-Aktivität | Gemisch aus segmentalen und peristaltischen Kontraktionen |

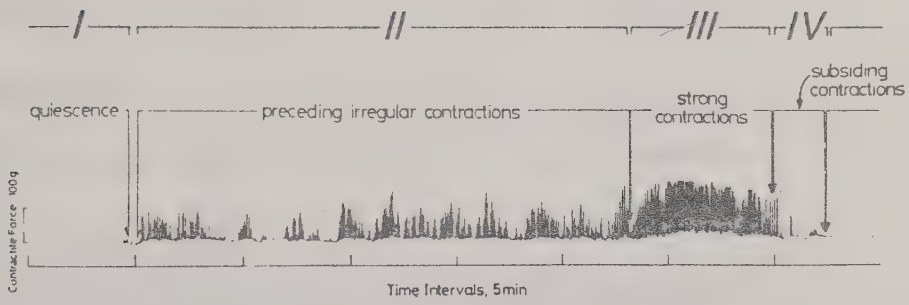



Abb. 1: Phaseneinteilung und Kontraktionsmuster des IDMEK, elektromyographische Aufzeichnung (4)

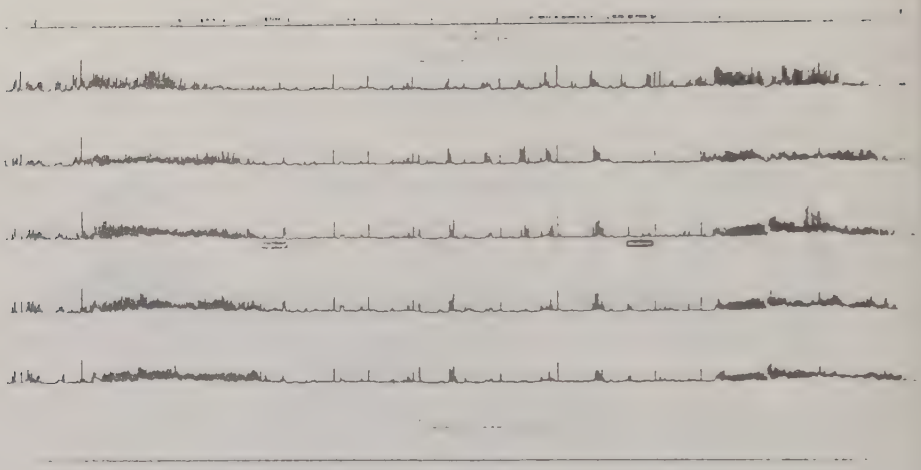


Abb. 1a: Originalaufzeichnung eines vollständigen Zyklus des IDMEK (Phase III - III), intraluminale Druckmessung

Die Phase III - Synonym: "Aktivitätsfront" - zeigt als einzige der Phasen ein konstantes Erscheinungsbild: zeitliche Dauer, Kontraktionsfrequenz, Ausbreitungsgeschwindigkeit und Länge der persistaltischen Aktionen sollen intra- und interindividuell gleich sein (Tab. 2).
Das wesentliche Merkmal der Phase III ist die aborale Progression und die zeitliche Rhythmik:

- jede Aktivitätsfront wird im Nüchternzustand vom Start - Magenantrum oder oberes Duodenum - bis zur Ileocöcalklappe hin fortgeleitet (Abb. 2)
  Eine Unterbrechung ist nur durch Nahrungsaufnahme möglich.
- Der Abstand zwischen den Aktivitätsfronten ist intra- und interindividuell sehr unterschiedlich. Diese Intervalldauer (Synonym: Zyklusdauer) wird von der jeweiligen Länge der Phasen I, II und IV bestimmt (Abb. 3).

Es erscheint einleuchtend, daß im Hinblick auf die Reinigungs- und Transportfunktion die Phase III entscheidend ist. Der qualitative Wert der intestinalen Reinigungsfunktion im Nüchternzustand ist also eine Abhängige der Dauer der Aktivitätsfronten und der Zeit zwischen den Aktivitätsfronten, der Intervalldauer (Abb. 3).

Tab. 2: Kenngrößen der Phase III des interdigestiven myoelektrischen Komplexes ($x \pm 1$ s) (8)

| | | |
|---|---|---|
| Aktivitätsfront - Dauer | 4,40 ± 0,48 | (min.) |
| Kontraktionsfrequenz | 11,67 ± 0,24 | (1/min.) |
| Ausbreitungsgeschwindigkeit | 10,34 ± 0,85 | (cm/min.) |
| Länge | 25 ± 36,5 | (cm) |
| Zyklusdauer | 115,18 ± 9,63 | (min.) |

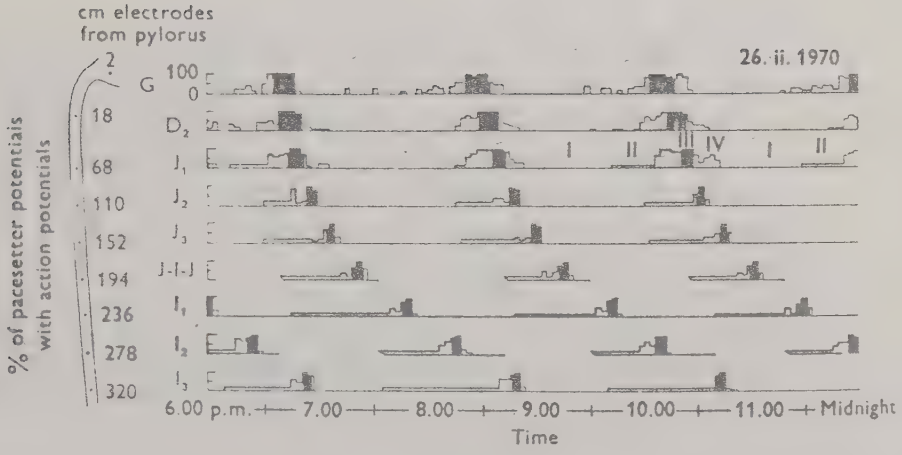



Abb. 2: Aborale Progression der Aktivitätsfronten (Phase III) (4)

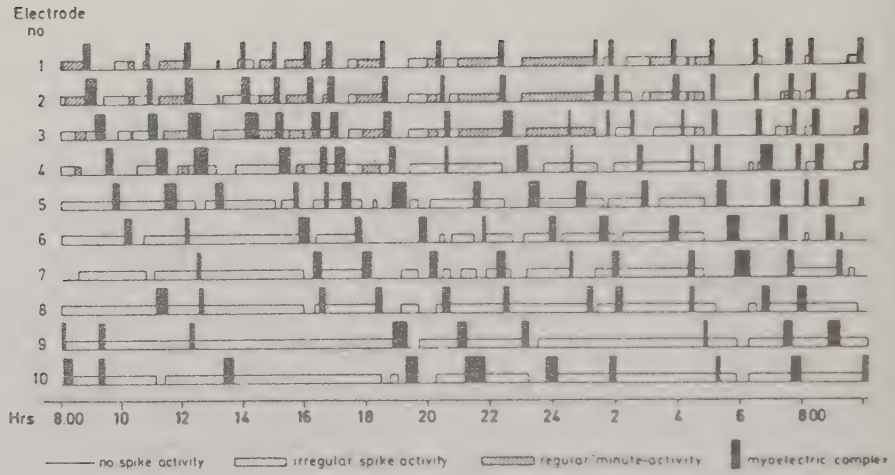



Abb. 3: Unterschiedliche Intervalldauer zwischen den myoelektrischen Komplexen (4)

Charakteristika des MC im formalen Ablauf

- alle Phasen des MC sind zu jeder Zeit in irgendeinem Abschnitt des GI-Traktes vorhanden (z.B. Phase I Ileum, Phase IV Duodenum) (4, 7, 9).
- alle Phasen werden zu jeder Zeit durch Nahrungsaufnahme unterbrochen. Das Intervall zwischen Nahrungsaufnahme und einer neuen Aktivitätsfront ist bei gleicher Standardmahlzeit interindividuell verschieden (11, 12, 14, 17).
- es gibt keine Unterschiede der MC-Häufigkeit zwischen Schlaf- und Wachphasen (11).
- der zeitliche Abstand zwischen den Aktivitätsfronten (Dauer der Phase I, II und IV) ist intra- und interindividuell sehr verschieden (Abb. 4) (11).
- es besteht ein großer interindividueller Unterschied der Gesamthäufigkeit der MC während 24 Stunden (Abb. 5) (11).

Die Daten wurden erhoben bei einer Stichprobe von Normalprobanden im Nüchternzustand und mit standardisierter Nahrungsaufnahme (eine gleichartige Mahlzeit zu identischen Zeitpunkten).

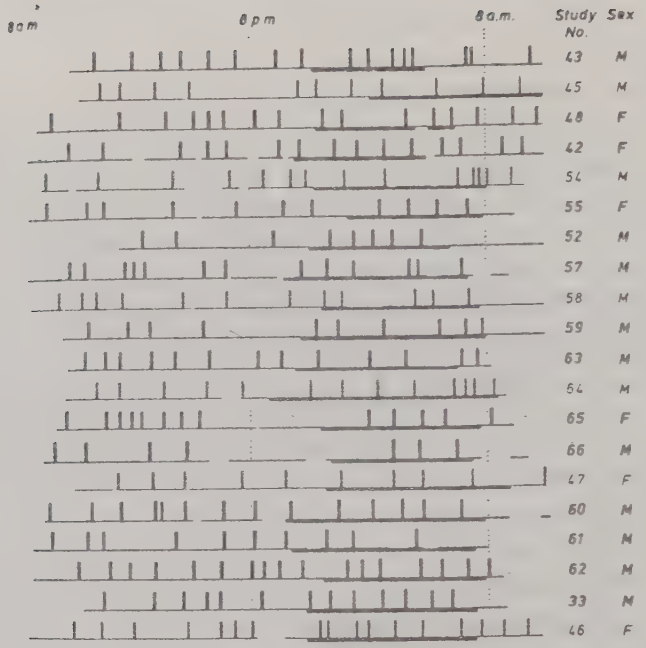



Abb. 4: Intra- und interindividuelle Unterschiede der Intervalldauer. Langzeitaufzeichnung der Nüchternmotilität bei 20 gesunden Probanden (11, Striche: Phase III)

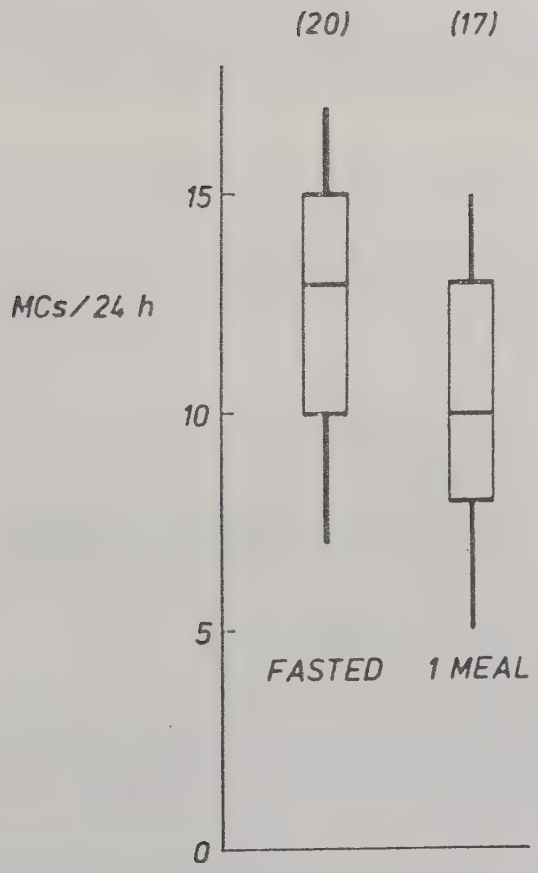



Abb. 5: Interindividueller Unterschied der Gesamthäufigkeit von Motorkomplexen im Nüchternzustand und nach standardisierter Nahrungsaufnahme
Daten von 20 (17) gesunden Probanden (11)

Auch sekretorische und absorptive Vorgänge im Verdauungstrakt scheinen der Zyklik der elektrophysiologischen und motorischen Phänomene zu folgen.

"Sekretorische Komponente" des MC (18, 19, 20)

Vor dem eigentlichen "Motorkomplex-MC" (Phase III - Aktivitätsfront) kommt es zu einem symmetrischen Anstieg der Sekrete der großen Verdauungsdrüsen des GI-Traktes:

- Pepsin, Säure- und Volumensekretion am Magen
- Bicarbonat, Amylase- und Volumensekretion am
- Pankreas
- Gallensäuresekretion

Unklar ist, ob dieses Phänomen vor jedem MC auftritt.

"Absorptive Komponente" des MC (23)

Die Absorption im Intestinaltrakt ist maximal während der Phase I - vollständige Ruhe - des MC, minimal während des Phase III - Aktivitätsfront.

Sphinktertätigkeit und Gallenblase (16, 21, 22)

Es bestehen deutliche Hinweise darauf, daß der untere Ösophagussphinkter, der Sphinkter Oddi und die Gallenblase in ihrer elektrischen und motorischen Aktivität ebenfalls dem phasenhaften Verlauf angeschlossen sind.

## 1.2. Voraussetzungen der physiologischen und pathologischen bakteriellen Darmbesiedlung

**Normale intestinale Keimbesiedlung (24, 25, 26)**

Die normale gastrointestinale Flora wird definiert als die Konzentration der Bakterien im Aspirat von Nüchternsekreten des GI-Traktes. Sie enthält nicht mehr als $10^3$/ml Organismen im Magensaft und nicht mehr als $10^5$/ml Organismen im Duodenal- oder Jejunalsekret. Die Organismen sind in erster Linie grampositiv: Staphylo-, Streptokokken, Laktobazillen und Pilze. Aerobe coliforme Keime (E. coli oder pseudomonas) sind gelegentlich in kleiner Zahl vorhanden. Strikte Anaerobier sind sind nicht anwesend. Die jejunale Bakterienkonzentration steigt infolge verschluckter oropharyngealer Flora postprandial an. Im distalen Ileum steigt die Bakterienkonzentration normalerweise auf $10^7$ - $10^8$ Keime/ml, Aerobier und Anaerobier gemischt. Im Kolon stellt man einen bemerkenswerten Anstieg der Anaerobier auf $10^{10}$ - $10^{11}$ Keime/ml fest. Die Anzahl der coliformen Keime und anderer Aerobier steigt auf $10^8$ Keime/ml.

Für die normale Verteilung der gastrointestinalen Flora sind folgende Faktoren wesentlich: zum einen sekretorische Produkte wie Magensaft, Gallensäuren, Schleim und sekretorische Immunglobuline; zum anderen physikalische Faktoren wie luminaler und/oder der pH-Wert der Schleimhaut, ebenso das Redox-Potential; weiterhin metabolische Interaktionen zwischen verschiedenen Bestandteilen der Mikroflora; ferner Schleimhautfaktoren, die eine größere Haftung von Bakterien an der

Mucosazelle ermöglichen, ebenso wie der Lysozymgehalt der Schleimhaut.
Die wesentlichste Voraussetzung für den Erhalt einer orthotopen bakteriellen Darmbesiedlung sieht man in normaler anatomischer Kontinuität des Darmtraktes sowie in einer ungestörten gastrointestinalen Motilität. (Tab. 3)

Tab. 3: Faktoren der normalen bakteriellen Darmbesiedlung

| |
|---|
| - Sekretion |
| - physikalische Faktoren |
| - Anatomie |
| - Motilität |

Ein pathologischer bakterieller Dünndarmüberwuchs besteht, wenn die angegebene Anzahl und Art der Keime in höher gelegenen Dünndarmabschnitten sich denen der Kolonflora nähert. Er kann dann entstehen, wenn die geschilderten Voraussetzungen einer normalen bakteriellen Dünndarmbesiedlung gestört sind (Tab. 4) (27).

Tab. 4: Klinische Situationen, die einen bakteriellen Dünndarmüberwuchs begünstigen

| |
|---|
| - Achlorhydrie, besonders in Verbindung mit anatomischen oder motorischen Störungen |
| - Behinderung der Dünndarmpassage |
| anatomisch |
| - zuführende Schlinge im B II-Magen |
| - duodenale oder jejunale Divertikulose |
| - weitere entero-enterale Anastomosen |
| - Obstruktion (Striktur, Adhäsion, Entzündung) |
| motorisch |
| - diabetische autonome Neuropathie, Sklerodermie, idiopathische intestinale Pseudoobstruktion |
| - Fehlen des Motorkomplexes |
| - Fisteln |

## 1.3. Physiologie und Pathophysiologie der enteralen Bakterienbesiedlung (24 - 34)

Die normale Darmflora ist vielfach in den Stoffwechsel des Makroorganismus integriert. Sie ist ein Stimulus für die histo-morphologische und immunologische Reifung der Dünndarmschleimhaut und für die Motilität. Sie ist beteiligt an der Abwehr pathogener Keime, an der Synthese von Vitaminen (Vitamin K, Folsäure, Vitamin $B_{12}$), sowie an deren Konsumption (Vitamin $B_{12}$). Enterale Bakterien bilden die Stuhlfarbstoffe aus Abbauprodukten des Bilirubins. Sie dekonjugieren und dehydroxylieren Gallensäuren und hydroxylieren Fettsäuren. Bakterien bilden Gase aus Kohlehydraten und Eiweißen ($CO_2$, Wasserstoff, Stickstoff, Methan, Ammoniak, Phenole, Endole), sowie kurzkettige Fettsäuren als Endprodukte ihres Kohlehydratstoffwechsels (Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Milchsäure). Dabei werden mit Hilfe einer im Vergleich zum Makroorganismus anderen Enzymausscheidung auch solche Nahrungsbestandteile verdaut, die für den keimfreien menschlichen Darm nicht verwertbar wären (pflanzliche Faserstoffe, Schleimstoffe).

Die Bakterienflora erlangt, abgesehen von Infektionskrankheiten, klinische Bedeutung, wenn:

1) infolge Mangelverdauung im oberen Intestinaltrakt vermehrt bakteriell metabolisierbare Substrate in die Region der physiologischen Bakterienflora des unteren Ileums und Colons gelangen,
2) der obere Gastrointestinaltrakt abnorm dicht bakteriell besiedelt wird.

Die symptomatischen und systemischen Folgeerscheinungen beider Situationen sind gleichartig.

Die Konsequenzen für den Stoffwechsel sind vor allem die gestörte Verwertung von Fetten und fettlöslichen Nahrungsbestandteilen (Vitamine), von Kohlehydraten und Vitamin $B_{12}$. Die Fettassimilation ist beeinträchtigt durch die bakterielle Dekonjugation von Gallensäuren, welche demzufolge rasch resorbiert werden und zu einer Mizellenbildung für hydrophobe Nahrungsbestandteile nicht mehr tauglich sind. Die im Darmlumen verbleibenden Fettsäuren unterliegen der bakteriellen Hydroxylierung. Hydroxyfettsäuren verursachen Permeabilitätsstörungen an der Darmschleimhaut mit Einstrom von Wasser und Elektrolyten und führen damit zu sekretorischen Durchfällen.
Bakterieller Umsatz von Kohlehydraten führt zur Bildung von osmotisch aktiven kurzkettigen Fettsäuren, die Folge können osmotische Durchfälle sein.

Eine weitere Kohlehydratfehlverwertung führt zu abnorm starker Gasbildung im Dünndarm mit resultierendem Meteorismus und möglicherweise Schmerzen aufgrund einer Überdehnung von Darmschlingen.
Vitamin $B_{12}$-Mangel ist eine charakteristische Folge von bakteriellem Überwuchs, er beruht auf der Bindung von Zyanocobalamin im Darmlumen an Bakterien, so daß Vitamin $B_{12}$ zur Resorption nicht mehr zur Verfügung steht. Die Folgeerscheinung kann entsprechend eine Anämie sein.

## 1.4. Erläuterung der Fragestellungen, Zielsetzungen

Eine der Funktionen der normalen Nüchternmotilität im Gastrointestinaltrakt ist ein geregelter aboraler Transport von Nahrungs-, Sekret- und Zellresten. Bei gestörter Nüchternmotilität kann trotz ungestörter anatomischer Kontinuität eine funktionelle intestinale Stase entstehen. Durch diese Stase werden Milieuveränderungen bewirkt, die eine Keimaszension aus tiefer gelegenen Darmabschnitten begünstigen. Die Folge davon kann ein pathologischer bakterieller Dünndarmüberwuchs sein.
Diese Form der Pathogenese des bakteriellen Überwuchs ist als sicher anzunehmen bei Patienten mit autonomer diabetischer Enteropathie und intestinaler Manifestation bei Sklerodermie. Bei einem Teil dieser Patienten wurde ein völliges Fehlen des Motorkomplexes registriert (8).
Läßt man ferner die Patienten außer acht, bei denen bekannte Gründe (s. Tab. 4) für das Auftreten eines bakteriellen Überwuchs verantwortlich sind, so verbleibt eine Patientengruppe, bei der ein bakterieller Überwuchs ohne ersichtlichen Grund gefunden werden kann. Diese Patienten können, wie alle Patienten mit bakteriellem Überwuchs, asymptomatisch oder symptomatisch erkrankt sein mit Blähungen, Schmerzen, Völlegefühl und wechselnden Stuhlgewohnheiten; sowie bei längerer Krankheitsdauer mit resorptiven Mangelerscheinungen. Die Symptomatologie gastrointestinaler Erkrankungen ist relativ erkrankungsunspezifisch und kann für die angegebenen Symptome eine breite Differentialdiagnose beinhalten. Wir führen daher im Rahmen der gastroenterologischen Durchuntersuchung bei entsprechender Veranlassung auch Diagnostik im Sinne des bakteriellen Überwuchs durch. Bei Patienten mit bakteriellem Überwuchs wird ferner aufgrund der geschilderten denkbaren pathogenetischen Zusammenhänge die Nüchternmotilität des Gastrointestinaltraktes (Motorkomplex) registriert. Für die Diagnostik des bakteriellen Überwuchs und die Registrierung der Nüchternmotilität stehen verläßliche Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

Zielsetzungen

Charakterisierung der Nüchternmotilität bei Gesunden und Probanden mit bakteriellem Überwuchs:

- Beschreibung und Vergleich der Kenngrößen der Phase III ("Aktivitätsfront") bei Gesunden und Patienten mit bakteriellem Überwuchs.

Überprüfung der Hypothese: die Aktivitätsfront von Gesunden und Patienten mit bakteriellem Überwuchs ist unterschiedlich. Es besteht ein Zusammenhang zwischen bakteriellem Überwuchs und außergewöhnlichen Aktivitätsfronten.

- Intraindividueller Vergleich der Tagesrhythmik des Motorkomplexes bei Gesunden.

Hypothesenfindung: als Phänomen des Biorhythmus unterliegt der Motorkomplex einer zentralen Streuung.

- Vergleich der Rhythmik des Motorkomplex von Normalprobanden und Patienten mit bakteriellem Überwuchs.

Überprüfung der Hypothese: bakterieller Überwuchs ist assoziiert mit außergewöhnlicher Rhythmik der Nüchternmotilität (fehlende Phase III des Motorkomplex, abnorm lange Intervalle).

- Stellungnahme zur Praktikabilität und möglichen klinischen Bedeutung einer Messung der Nüchternmotilität als zukünftige Routinemethode im Rahmen der Diagnostik einer gastroenterologischen Schwerpunktabteilung.

## 2. Material und Methodik

2.1. Beschreibung der Stichproben und Indikationen

2.2. Apparative Voraussetzungen, Messprinzipien und Versuchsdurchführung

2.2.1. Motilitätsmessungen

2.2.2. Atemtestverfahren

## 2. MATERIAL UND METHODIK

### 2.1. Beschreibung der Stichproben und Indikationen

Wir führten 70 manometrische Untersuchungen zur Messung der gastrointestinalen Motilität ("Motorkomplex") und 37 Untersuchungen der Exspirationsluft auf flüchtige bakterielle Metabolite (14-$CO_2$ und $H_2$, "Atemtest") zur Diagnostik des bakteriellen Überwuchs bei 27 Patienten und 27 Vergleichspersonen durch (Altersspannbreite Patienten 31 - 80 Jahre, Mittelwert 47,1; 16 männlich, 11 weiblich; Altersspannbreite Vergleichspersonen 17 - 32 Jahre, Mittelwert 24,2; 14 männlich, 13 weiblich). Die Aufzeichnungsdauer bei den Patienten betrug 88,75 h, bei den Probanden 163,77 h, d.h. die Gesamtuntersuchungsdauer der manometrischen Messungen betrug 252,52 h. Motilitätsaufzeichnung und Atemtestuntersuchung erfolgten jeweils an verschiedenen Tagen.
Die Zustimmung zu den Untersuchungen wurde nach entsprechender Aufklärung von allen Beteiligten erhalten. Die Voraussetzung der Studie in ethischer Hinsicht entsprach den Bestimmungen des CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) und der WHO (World Health Organization), wie dargelegt in "Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects" (35). Das Konzept der Studie wurde dem lokalen ethischen Komitee (Krankenhaus München-Schwabing) zur Bewilligung vorgelegt.

Indikation zur manometrischen Untersuchung in der Patientenstichprobe war die Verdachtsdiagnose "bak-

terieller Dünndarmüberwuchs"; gesichert wurde die Diagnose mit Atemtestmethoden (14-C-Glycocholat-Atemtest und $H_2$-Laktulose-Atemtest). Es handelte sich ausnahmslos um nicht operierte Patienten mit ungestörter anatomischer Kontinuität des Magen-Darm-Traktes.

Indikation zur Atemtestuntersuchung waren Symptome, die einen möglichen bakteriellen Überwuchs in die Differentialdiagnose der Erkrankungen miteinschlossen (Abdominalschmerzen, Blähungen, Völlegefühl, wechselnde Stuhlgewohnheiten). Alle Patienten befanden sich wegen dieser Beschwerden (ein Symptom, Kombination zweier oder mehrere Symptome) in stationärem Aufenthalt zu weiterer gastroenterologischer Ausschlußdiagnostik.

Die Probanden waren alle asymptomatisch und ohne Vorgeschichte gastrointestinaler Erkrankungen. Bei allen Probanden wurde die Nüchternmotilität gemessen. Bei insgesamt vier Probanden wurde im Hinblick auf die Besonderheit der Fragestellung ein 14-C-Glycocholat-Atemtest mit ausdrücklicher Zustimmung durchgeführt.

Einen Atemtest mit markiertem Isotop bei allen Probanden durchzuführen, erschien uns aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Die beschriebene Strahlenbelastung ist zwar gering (1-180 mrem), jedoch besteht in minimalem Ausmaß die Möglichkeit der Inkorporation des Isotops.

Beide Unterschungen, Motilitätsaufzeichnung und Atemtest, wurden bei Patienten und Probanden an verschiedenen Tagen im Nüchternzustand nach achtstündigem Fasten durchgeführt.

## 2.2. Apparative Voraussetzungen, Meßprinzipien und Versuchsdurchführung

### 2.2.1. Motilitätsmessungen

Die Motilitätsaufzeichnung erfolgte über intraluminale Druckmessung mittels wasserperfundierten Polyvinylchloridkathetern. Es handelt sich um dreilumige Katheter mit seitständigen Öffnungen im Bereich des Katheterendes im Abstand von jeweils 5 cm. Distal der Katheteröffnung befindet sich je ein röntgendichter Marker zur Lokalisation im GI-Trakt (Katheter der Firma Arndorfer Medical Specialties, Greendale, Wisconsin (Tab. 5, Abb. 6).

**Tab. 5**: Katheterdaten

| | | |
|---|---|---|
| Gesamtlänge: | 1,5 | m |
| Außendurchmesser: | 6 | mm |
| Innendurchmesser des Einzellumens: | 1,5 | mm |
| Wandstärke: | 0,3 | mm |
| Durchmesser der Öffnungen: | 0,8 - 1 | mm |

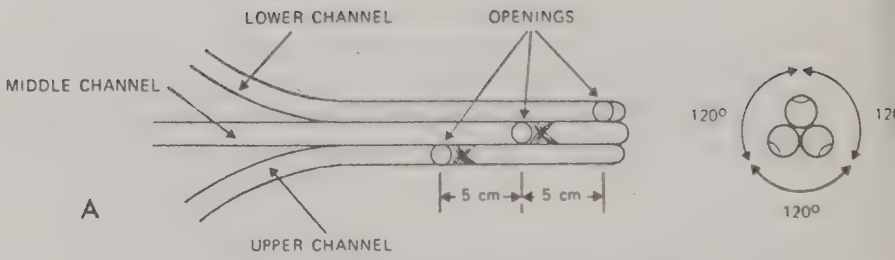



Abb. 6: Schematische Darstellung des zur Druckmessung verwendeten Katheters (36)

Die Katheterlumina sind über Dreiwegehähne (Möglichkeit der Durchspülung) und zwischengeschaltete volumenabhängige Druckwandler (Bell und Howell Typ IV - 327 - I) mit einem pneumohydraulischen kapillaren Perfusionssystem verbunden (Arndorfer Medical Specialties, Greendale, Wisconsin). Dieses System perfundiert Wasser in konstanter gewünschter Menge und Geschwindigkeit (hier 0,25 ml/min) durch die Katheterlumina unter so großem Druck (hier 10 - 12 PSI), daß ein vollständiger Verschluß der Katheteröffnungen durch peristaltische Abläufe nicht eintreten kann. Die Druckanstiegsrate dieses Systems ist jedoch so hoch (größer als 400 mm/sec), daß auch ein inkompletter Verschluß von kurzer Dauer in seiner Höhe exakt registriert wird. Systembedingte Druckverluste ("compliance") sind minimal, so daß aufgrund der gegebenen Voraussetzungen peristaltische Messungen am GI-Trakt über den Weg der intraluminalen Druckmessung ohne Informationsverlust gegenüber den physiologischen Bedingungen möglich sind (37, 38, 39, 40).

Die Druckaufzeichnung erfolgte auf einen Mehrkanalschreiber der Firma Beckman, Typ R 611 (Beckman Instruments, Fullerton, California). Die Aufzeichnungsgeschwindigkeit betrug 0,25 mm/sec, die Eichung 70 mmHg bei 3,5 cm Schreibbreite des Papiers (Abb. 7).

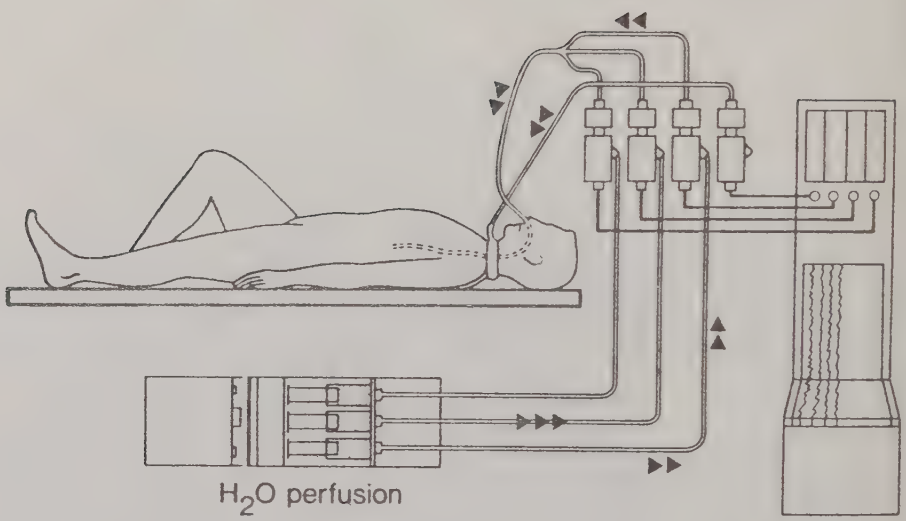


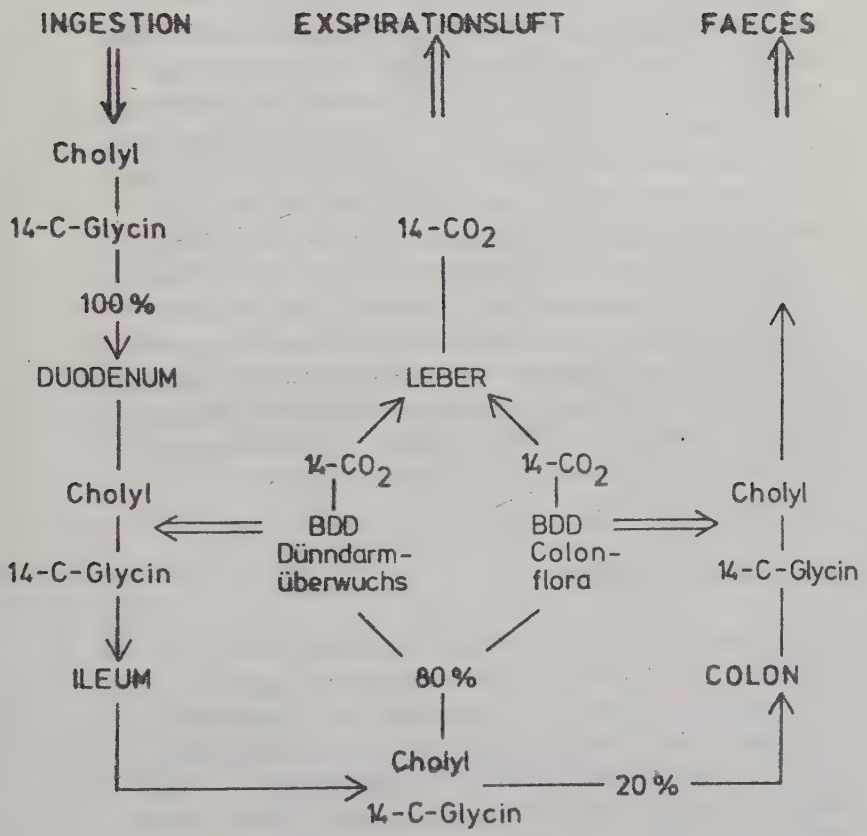

Abb. 7: Versuchsanordnung der Druckmessung (36)

**Versuchsdurchführung Motilität**

Wir registrierten die duodenale Phase III des MC. Nach orointestinaler Intubation wurde die Katheterspitze unter Durchleuchtungskontrolle bis zum unteren Duodenalknie vorgeschoben, so daß hier die erste Katheteröffnung lag, die zweite in Höhe der Pars descendens duodeni und die dritte in Höhe des oberen Duodenalknies. Untersuchungsbeginn war zwischen 7.30 h und 8.00 h, Aufzeichnungsbeginn zwischen 8.30 h und 9.00 h. Ziel der manometrischen Untersuchungen war es, das Intervall zwischen zwei Phasen III des MC ("Aktivitätsfronten") zu bestimmen. Die Registrierung zweier Aktivitätsfronten war gleichzeitig die Mindestuntersuchungsdauer, sofern dies gelang. Mindestzeit bis zum Abbruch der Aufzeichnungen bei Registrierung keiner oder nur einer Aktivitätsfront war die bisher bekannte einfache Standardabweichung der Intervalldauer ($x \pm s = 123$ min). Diese Festsetzung erfolgte aus pragmatischen Gründen (persönliche Akzeptanz und personelle Praktikabilität) vor Beginn der Untersuchungsreihe.
Bei guter Toleranz wurde mit dem Einverständnis des Untersuchten die Registrierung fortgesetzt (mehr als 123 min), um auch für unsere Untersuchungsgruppen Kenngrößen der oberen Extremwerte zu ermitteln. Aus Gründen der Vergleichbarkeit erfolgte dies bei einer gleichen Anzahl von Probanden und Patienten. Der Endpunkt war hier wieder pragmatisch bestimmt. Maximale Untersuchungsdauer war dabei der frühe Nachmittag (14.00 h - 15.00 h).
Bei der Fragestellung "intraindividuelle Biorhythmik des Motorkomplex" wurden 16 Individuen aus der Probandenstichprobe unter den hier formulierten Untersuchungsbedingungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht.

### 2.2.2. Bakterieller Überwuchs, Glycocholat- und Wasserstoff-Atemtest

Normalerweise werden die von der Leber in die Galle sezernierten mit Glycin und Taurin konjugierten Gallensäuren im Dünndarm zu ca. 20 % dekonjugiert und resorbiert und bis auf einen Rest von weiteren 20 % im terminalen Ileum in konjugierter Form rückresorbiert, d.h. 80 % der Gallensäuren werden vor dem Übertritt des Chymus ins Colon von der Darmwand wieder aufgenommen und einem enterohepatischen Kreislauf zugeführt. Der Rest gelangt in das Colon. Hier erfolgt die bakterielle Verstoffwechslung in Form der Dekonjugation. Dabei wird auch Glycin frei und metabolisiert. Kohlendioxyd ist ein Stoffwechselendprodukt, es wird in die Blutbahn aufgenommen und kann abgeatmet werden. Im 14-C-Glycocholat-Atemtest wird dieses $CO_2$ als 14-$CO_2$ in der Exspirationsluft nachgewiesen und gemessen. Es ist vermehrt, wenn konjugierte Gallensäuren in geringerem als dem normalen Ausmaß vom terminalen Ileum resorbiert werden und demzufolge ins Colon übertreten, so daß sie dem bakteriellen Umsatz unterworfen werden. Im Falle eines pathologischen bakteriellen Dünndarmüberwuchs findet die Gallensäuredekonjugation bereits im Dünndarm statt, und es kommt schon relativ kurze Zeit nach Beginn der Untersuchung zur pathologisch erhöhten 14-$CO_2$-Abatmung (41, 42, 44, 45, 46), (Abb. 8).




Legende: BDD = Bakterielle Dekonjugation und Dehydroxylierung

Abb. 8: Weg des Isotops im Organismus, schematische Darstellung

### Versuchsdurchführung

Bei dieser Untersuchung erhält der Patient peroral 5 mikro-Ci Cholyl-(14-C-Glycin) in 50 ml Aqua (Radiochemical Center Amersham, Buckinghamshire, England). Aus dem markierten Substrat wird, wie beschrieben, nach enteraler bakterieller Verdauung und Resorption im Stoffwechsel 14-$CO_2$ freigesetzt und mit der Ausatemluft eliminiert. Der Gehalt an 14-$CO_2$ im endexspiratorischen Reservevolumen wird bestimmt, er gibt Auskunft über das Ausmaß und den Ort der bakteriellen Spaltung. Der Gehalt des Isotops in der Ausatemluft wird vor Beginn der Untersuchung, 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden nach der Untersuchung bestimmt. Dabei wird die endexspiratorische Ausatemluft in einem Gummiballon aufgefangen, der Gehalt des Isotops wird mit einem Betazähler bestimmt (Gerät Tricarb der Firma Packard). 2 Stunden nach der Applikation des Isotops nimmt der Patient ein beliebiges Frühstück zu sich (41, 43, 45).

### Wasserstoff-Atemtest

Das gedankliche Prinzip des $H_2$-Atemtests entspricht dem des 14-C-Glycocholat-Atemtestes: man geht davon aus, daß ein nicht resorbierbares, oral angebotenes Substrat (hier Laktulose) bakteriell metabolisiert wird und die Metaboliten (hier Wasserstoff) in der Exhalationsluft zeitabhängig nachweisbar sind. Freier Wasserstoff im Organismus entstammt dem bakteriellen Stoffwechsel des Intestinaltraktes. Er wird resorbiert, physikalisch im Körperwasser gelöst und zur Lunge transportiert und dann abgeatmet. Zeitpunkt und Höhe der Wasserstoffabatmung lassen dann auf einen möglichen bakteriellen Dünndarmüberwuchs schließen (47, 45).

## Versuchsdurchführung

Der Proband/Patient erhält 2 - 3 g/kg Körpergewicht Laktulose (Bifiteral$^{R}$) peroral. Die $H_2$-Bestimmung in der Exhalationsluft erfolgt zum Zeitpunkt O, dann alle 30 Minuten über drei Stunden. Die Messung der Wasserstoffkonzentration erfolgt gaschromatographisch (Modell - S - Gaschromatograph - Firma Quintron Instruments, Milwaukee) (48).

## Indikation für den $H_2$-Atemtest

Die Indikation für den Wasserstoff-Atemtest war ein negativer oder fraglich positiver 14-C-Glychocholat-Atemtest bei klinisch weiterbestehendem Verdacht auf bakteriellen Überwuchs. Der 14-C-Glycocholat-Atemtest liefert in 20 % falsch normale Befunde. Dieser Prozentsatz läßt sich unter Verwendung des $H_2$-Atemtestes auf 10 % senken (42).

## 3. Resultate

3.1. Ergebnisse der Motilitätsmessungen
3.2. Charakterisierung und Vergleich der Aktivitätsfronten bei Probanden und Patienten
3.3. Charakterisierung der Biorhythmik der Aktivitätsfronten bei Probanden
3.4. Atemtestverfahren, Kriterien der Auswertung und Ergebnisse bei Probanden und Patienten
3.5. Charakterisierung der Biorhythmik der Aktivitätsfronten bei Patienten mit bakteriellem Überwuchs, Vergleich mit Gesunden
3.6. Datentabelle mit Zusammenfassung aller Befunde bei Patienten

## 3. RESULTATE

### 3.1. Ergebnisse der Motilitätsmessungen

Anzahl der untersuchten Probanden:
n(w) = 13 n(m) = 14 n(ges) = 27
Altersspannbreite: 17 - 32 Mittelwert : 24.2

Anzahl der untersuchten Patienten:
m(w) = 11 n(m) = 16 n(ges) = 27
Altersspannbreite : 31 - 80 Mittelwert : 47.

Gesamtzahl der Motilitätsmessungen:
Probanden
11 x 1 (1 Tag) + 16 x 2 (zwei Tage) = 42
Patienten: 27
70

Gesamtzahl der Atemtestuntersuchungen:
Probanden: 4
Patienten: 33
37

(Aufschlüsselung s. Resultate)

Gesamtuntersuchungsdauer:

Patienten: 5325 min = 88.75 h
Probanden: 9826 min = 163.77 h

### 3.2. Charakterisierung und Vergleiche der Aktivitätsfronten bei Probanden und Patienten

Wir analysierten die Phase III des interdigestiven myoelektrischen Komplexes ("Aktivitätsfront"). Folgende Kriterien wurden zu ihrer Identifikation herangezogen:

1. Erscheinen einer ununterbrochenen Folge von Druckwellen mit einer erkennbaren gleichmässigen Grundfrequenz.
2. Eine Periode vollständiger Ruhe nach diesen Druckwellen.
3. Aborale Progression dieser Aktivitätsfront, erkennbar an allen drei Ableitungsstellen.

Bei diesen Aktivitätsfronten wurden folgende Kenngrößen bestimmt:

1. Die Dauer (D, min.).
2. Die Kontraktionsfrequenz (K,1/min).
3. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit (AV, cm/sec.).
4. Die Amplitudenhöhe (A, mmHg).

**Kriterien der Auswertung** (Abb. 9)

- die Dauer der Aktivitätsfront in Minuten errechnet sich aus der Länge (cm) auf dem Papier und der Geschwindigkeit des Papiervorschubes (0,25 mm/sec.).
- die Kontraktionsfrequenz kann mittels Schablone (1 Minute markiert) direkt abgelesen werden.
- die Ausbreitungsgeschwindigkeit (cm/min.) wird bestimmt nach dem Beginn der Kontraktionen an

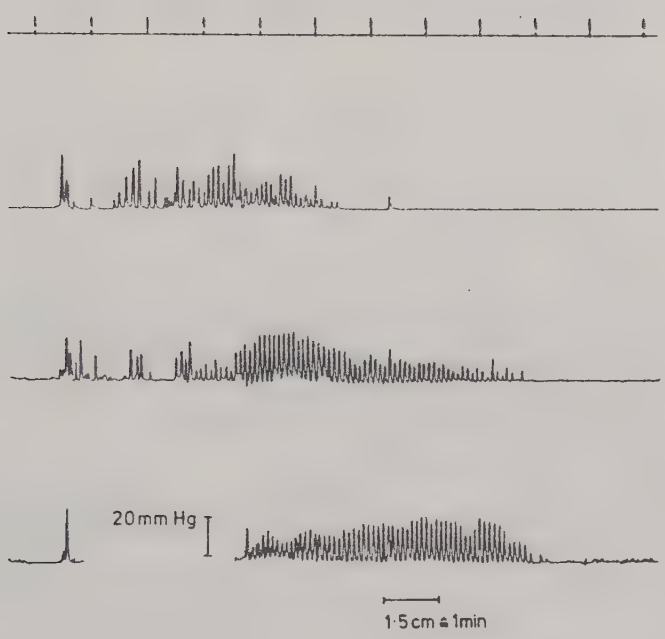



Abb. 9: Aktivitätsfront (Phase III des MC)
Originalabbildung

Ableitungsstelle I und Ableitungsstelle III, bekannt ist der Papiervorschub.

- die Amplitudenhöhe kann wieder direkt mittels Schablone abgelesen werden (mmHg). Es wurde das Druckminimum und -maximum bei jedem vermessenen Komplex bestimmt. Die Mittelwerte daraus gingen in den Vergleich der beiden Stichproben ein.

Die Darstellung von Daten mit Mittelwert und einfacher Standardabweichung gibt nur 68 % der Information wieder. Bei biologischen Daten mit häufig grosser Streuung können in dieser Form der Darstellung inhaltliche Informationen verlorengehen. Sofern erforderlich, erfolgt daher in Einzelfällen noch eine Boxplot-Darstellung (Extremwerte, Percentile 75 und 25, Median( (110).

Daten

Es wurden 54 Aktivitätsfronten bei 27 Probanden und 34 Aktivitätsfronten bei 27 Patienten analysiert (Tab. 7). Es bestehen keine Unterschiede der Kenngrößen bei den hier untersuchten Probanden und Patienten. Diese Aussage gilt jeweils für die Gesamtheit der Stichprobe.

Tab. 7: Kenngrößen der Aktivitätsfront ($x \pm s$)

| | Probanden n = 27<br>Anzahl der MC: 56 | Patienten n = 27<br>Anzahl der MC: 33 |
|---|---|---|
| Dauer | 4.84 ± 1,80 | 4.81 ± 1.29 (min) |
| Kontraktionsfrequenz | 11.52 ± 0.38 | 11.61 ± 0.24 (1/min) |
| Ausbreitungsgeschwindigkeit | 8.33 ± 0.11 | 6.82 ± 0.14 (cm/min) |
| Amplitudenhöhe | 19,16 ± 2.83 | 19.29 ± 5.04 (mmHg) |

Dauer

Die Dauer der Aktivitätsfronten kann inter- und intraindividuell sehr verschieden sein.
Der intraindividuelle Unterschied zeigt sich anhand der Darstellung der Streubreite der Dauer der Aktivitätsfronten (2,3 - 10,3 min. bei den Probanden, 2,8 - 6,8 min. bei den Patienten, Abb. 10).

Der intraindividuelle Unterschied wird deutlich aus der Differenz der Dauer zweier Aktivitätsfronten beim gleichen Individuum (0,1 - 5,6 min. bei den Probanden, 0,1 - 2,1 min. bei den Patienten, Abb. 11).

Beide Tatsachen, ein interindividueller und intraindividueller Unterschied der Dauer der Aktivitätsfronten, gelten in unseren Stichproben sowohl für Probanden als auch für Patienten. Die bei den Probanden größere Streubreite bezieht sich auf Einzeldaten, Mediane und Percentile der beiden Gruppen weisen keinen Unterschied auf.

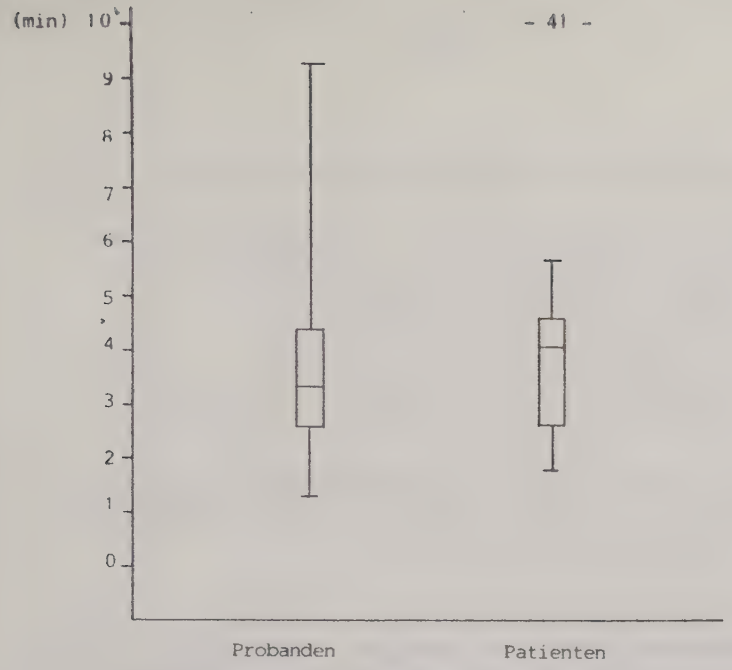



Abb. 10: Dauer der Aktivitätsfronten interindividueller Vergleich bei Probanden und Patienten

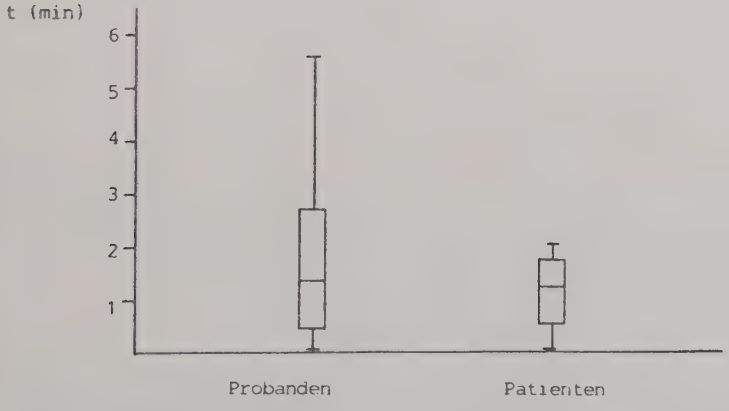



Abb. 11: Dauer der Aktivitätsfronten. Intraindividuelle Unterschiede, errechnet aus der Differenz zweier Aktivitätsfronten (jeweils bei Probanden und Patienten)

## Dauer der Aktivitätsfronten und Intervalldauer

Zusätzliche Information könnte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Abstand zweier Aktivitätsfronten voneinander und der dazugehörigen Dauer der Aktivitätsfronten geben. Es ist weiter denkbar, daß auch das Verhältnis der Dauer zweier Aktivitätsfronten zueinander eine biologische Gesetzmäßigkeit enthält.

Beide Fragestellungen können gleichzeitig über die Darstellung der Information in Form eines Stabdiagrammes beantwortet werden (Abb. 12).

In der Analyse der Fragen mittels Darstellung in einem Stabdiagramm lassen sich derartige Zusammenhänge nicht aufzeigen (Befunde bei Gesunden), auf eine analoge Untersuchung der Daten der Patientenstichprobe wird daher verzichtet.

Frequenz

Die Kontraktionsfrequenz betrug in beiden Stichproben im Extremwert 10 - 12. Auf eine Boxplot-Darstellung wird daher verzichtet, die Angabe von Mittelwert und Standardabweichung läßt in der inhaltlichen Interpretation keinen Informationsverlust erwarten.

Ausbreitungsgeschwindigkeit

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit als biologische Konstante zeigte ebenfalls keine große Streubreite. Wir bestimmten jedoch nur die duodenale Phase III, es kann also nur eine Aussage getroffen werden über die Ausbreitungsgeschwindigkeit im Duodenum (Meßstrecke 15 cm).

Amplitudenhöhe

Ein festgelegtes Kontraktionsmuster im zeitlichen Ablauf konnte nicht identifiziert werden. Deskriptiv läßt sich sagen, daß innerhalb einer Aktivitätsfront die Amplitudenhöhe gleich bleiben kann, jedoch auch Druckminima und -maxima kurz erreicht werden und die Druckwerte meist um den Mittelwert schwanken (Abb. 13).

Die Differenz der Amplitudenmittelwerte zweier Aktivitätsfronten beim selben Individuum ergibt einen Anhalt für die intraindividuelle Schwankungsbreite. Sie ist gering. Die Aussage gilt für Patienten und Probanden. Die Darstellung in dieser Form erfolgt, da vermutet werden könnte, daß ein derartiger qualitativer Unterschied des Kontraktionsgrades insbesondere bei Patienten mit bakteriellem Überwuchs vorhanden sein könnte (Abb. 14).

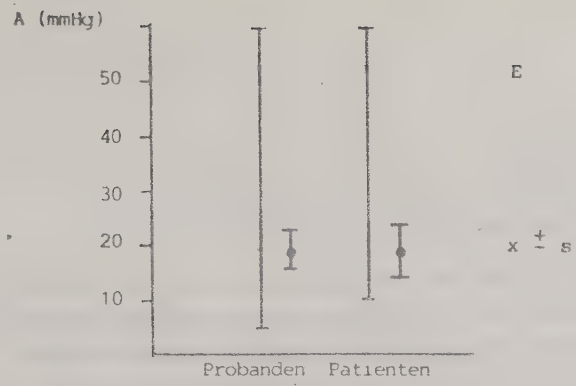



Abb. 13: Amplitudenhöhe der Aktivitätsfronten, Vergleich der Werte von Probanden und Patienten.
x + s: Mittelwerte und Standardabweichung
E: Extremwerte

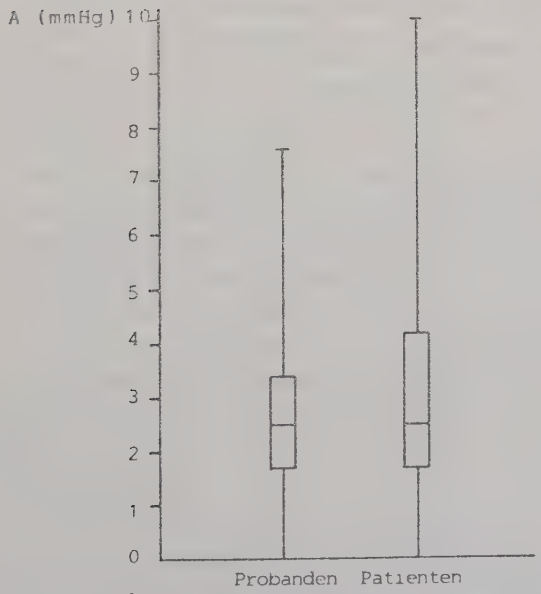



Abb. 14: Intraindividuelle Schwankungsbreite der Amplitudenhöhe, Differenz der Amplitudenmittelwerte zweier Aktivitätsfronten. Vergleich der Werte von Probanden und Patienten.

## Zusammenfassung

**Kenngrößen der Aktivitätsfronten**

Es bestehen keine Unterschiede der Kenngrößen Dauer, Kontraktionsfrequenz, Ausbreitungsgeschwindigkeit und Amplitudenhöhe der Aktivitätsfronten zwischen einer Stichprobe gesunder Probanden und der hier untersuchten Stichprobe von Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

Die Dauer der einzelnen Aktivitätsfronten kann jedoch intra- und interindividuell schwanken. Ein intraindividueller Zusammenhang zwischen dem Abstand und der Dauer der Aktivitätenfronten besteht ebensowenig wie ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Aktivitätsfronten untereinander.

Kontraktionsfrequenz und Ausbreitungsgeschwindigkeit sind kaum variable biologische Konstanten.

Der Druckverlauf der Aktivitätsfronten zeigt in der Oscillation keine Gesetzmäßigkeit.

## 3.3. Charakterisierung der Biorhythmik der Aktivitätsfronten bei Probanden

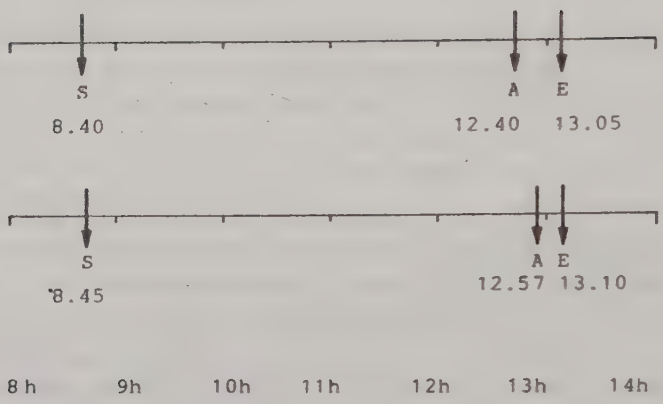
Es gab zwei Untersuchungsziele:

1. Überprüfung der Hypothese:
   es gibt eine zeitliche Koinzidenz im Auftreten der Aktivitätsfronten an zwei verschiedenen Tagen.
2. Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse:
   in verschiedenen Stichproben gesunder Probanden treten unter definierten Untersuchungsbedingungen gleich viele Aktivitätsfronten auf.

### Methodische Erläuterung

Der Versuchsansatz ergab sich aus einer Zufallsbeobachtung und dem inhaltlichen Hintergrund:
es werden zentral-neurale Steuerungsprinzipien bezüglich der Motorkomplexe diskutiert (50).

Bei Proband F.B. war bei langer Untersuchungsdauer aufgefallen, daß nur eine Aktivitätsfront registriert wurde. Das Ergebnis war reproduzierbar bei einer Zweituntersuchung unter denselben zeitlichen Voraussetzungen (Untersuchungsbeginn, Aufzeichnungsbeginn, Untersuchungsende). Dabei fiel auf, daß die eine Aktivitätsfront zum fast identischen Zeitpunkt auftrat (Abb. 15). Dies veranlaßte uns, ab Proband 13 die Nüchternmotilität unter gleichen Bedingungen an zwei verschiedenen Tagen zu untersuchen.




S = Start der Motilitätsaufzeichnung
A = Auftreten der Aktivitätsfront
E = Ende der Motilitätsaufzeichnung

**Abb. 15:** Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und zeitliche Koinzidenz der Aktivitätsfronten: Ergebnisse bei einem Probanden, Untersuchung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen

Daten

1. Zeitliche Koinzidenz

Es wurden jeweils Aktivitätsfronten zusammengefaßt, die nicht weiter als 60 Minuten in ihrem Auftreten auseinanderliegen. Dies scheint eine tolerable Variation innerhalb der menschlichen Biorhythmik zu sein (79,80).
Die Ergebnisse über den intraindividuellen Vergleich des zeitlichen Auftretens der Aktivitätsfronten lassen sich summarisch in tabellarischer Form zusammenfassen (Tab. 8 und 9).
11/76 dieser Aktivitätsfronten sind ohne die zeitlich definierte Koinzidenz, d.h. am 2. Tag findet sich keine entsprechende Aktivitätsfront im Zeitraum einer Stunde.
65/76 Aktivitätsfronten weisen die definierte Beziehung untereinander auf. Dabei tritt manchmal eine dritte Aktivitätsfront in Nachbarschaft zu den paarweise registrierten Aktivitätsfronten auf.

Tab. 8: Zeitliche Koinzidenz der Aktivitätsfronten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Ergebnisse bei 16 Probanden

Zeile 1: 1. Tag
Zeile 2: 2. Tag

Uhrzeit des Auftretens der Aktivitätsfornten

| Proband | Beginn | 8-9 h | 9-10 h | 10-11 h | 11-12 h | 12-13 h | 13-14 h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 FB | 8.40 | | | | | 12.40 | |
| 12 FB | 8.45 | | | | | 12.57 | |
| 13 JK | 8.50 | | - | | 11.00 | | 13.15 |
| 13 JK | 8.20 | | 9.20 | | 11.00 | | 13.00 |
| 14 JÖ | 8.35 | | 9.20 | | | 12.05 | |
| 14 JÖ | 8.40 | 8.40 | | | 11.10 | 12.00 | |
| 15 JR | 9.00 | | | 10.25 | | | 13.35 |
| 15 JR | 9.20 | | | 10.25 | | | 13.30 |
| 16 RH | 8.40 | | 9.15 | 10.00 | | 12.20 | |
| 16 RH | 8.45 | 8.50 | 9.15 | | | 12.10 | |
| 17 CS | 8.40 | 8.50 | 9.40 | | 11.10 | 12.05 | |
| 17 CS | 9.25 | - | - | 10.40 | | 12.30 | |
| 18 JS | 8.50 | | 9.25 | 10.15 | | - | |
| 18 JS | 8.25 | | 9.05 | 10.10 | | 12.50 | |
| 19 NH | 8.30 | | 9.15 | | 11.15 | | 13.10 |
| 19 NH | 8.15 | | 9.15 | | 11.30 | | 13.00 |
| | | | 9.55 | | | | |
| 20 RF | 8.55 | | 9.55 | 10.45 | | - | |
| 20 RF | 8.30 | | 9.10 | | 11.10 | 12.35 | |
| 21 MS | 8.40 | | 9.10 | | | | 13.40 |
| 21 MS | 8.50 | | 9.15 | | | 12.45 | |
| 22 EL | 8.35 | | 9.30 | 10.50 | | 12.15 | |
| 22 EL | 8.20 | | | 10.10 | | - | |
| | | | | 10.50 | | | |
| 23 JW | 9.00 | | 9.40 | 10.30 | 11.30 | | |
| 23 JW | 9.00 | | 9.00 | 10.45 | 11.35 | | |
| 24 RD | 8.50 | | 9.55 | | - | | 13.00 |
| 24 RD | 8.35 | | 9.40 | | 11.40 | | 13.00 |
| 25 WH | 8.50 | | 9.45 | - | | 12.15 | |
| 25 WH | 8.40 | | 9.00 | 10.50 | | | 13.05 |
| 26 RP | 8.50 | | - | | 11.10 | | 13.05 |
| 26 RP | 8.35 | | 9.05 | | 11.05 | | 13.00 |
| | | | | | 11.50 | | |
| 27 KA | 8.30 | 8.47 | 9.50 | | | - | 13.35 |
| 27 KA | 8.35 | | 9.10 | | | 12.00 | - |

Tab. 9: Anzahl deckungsgleicher Aktivitätsfronten an zwei verschiedenen Tagen beim gleichen Probanden in definierten Zeitabschnitten (15 Probanden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen).

| 0 | $\leq$ 5 | $\leq$ 10 | $\leq$ 15 | $\leq$ 30 | $\leq$ 45 | $\leq$ 50 | $\leq$ 55 | $\Delta$ t(min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | 7 | 2 | 4 | 6 | 10 | 2 | 1 | n = x |

Legende:

$\Delta$ t (min): Abstand identischer Aktivitätsfronten an zwei verschiedenen Tagen beim gleichen Probanden

n = x: Anzahl der Aktivitätsfronten in definierten Zeitabschnitten bei den 15 untersuchten Probanden

## 2. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wird überprüft anhand des Quotienten der Ereignishäufigkeit (108). Dieser Quotient wird gebildet aus der Gesamtuntersuchungsdauer der jeweiligen Stichprobe und der Gesamtanzahl der in dieser Zeit registrierten Aktivitätsfronten. Die jeweiligen Stichproben sind der Anteil der Normalprobanden, die nur an einem Tag untersucht wurden (Nr. 1 - 11) und der folgenden Probanden, bei denen die Aufzeichnung an zwei Tagen erfolgte (Nr. 12 - 27) (Tab. 10 und 11).

Tab. 10: Untersuchungsdaten der Probandenstichprobe
Anzahl der Aktivitätsfronten, Gesamtuntersuchungsdauer und Intervalldauer

Legende:

| | | |
|---|---|---|
| - | Fronten | Anzahl der Aktivitätsfronten |
| - | GUD | Gesamtuntersuchungsdauer in Minuten (Beginn bis Ende der Motilitätsaufzeichnung) |
| - | ID | Intervalldauer<br>Dauer zwischen zwei Aktivitätsfronten in Minuten |
| - | ( ) | Abstand zwischen Untersuchungsbeginn oder -ende (jeweils längerer Abstand) bei nur einer Aktivitätsfront |
| - | Nr. 1 - 11 | Ergebnisse eines Untersuchungstages |
| - | ab Nr. 12 | Ergebnisse des ersten und zweiten Tages |
| - | S0, S1, S2 | Summen |

Tab. 10:

| PROBAND | FRONTEN | GUD (min) | ID (min) |
|---|---|---|---|
| 1 HA | 0 | 200 | (200) |
| 2 KB | 2 | 50 | 42 |
| 3 DC | 1 | 260 | (194) |
| 4 IK | 2 | 180 | 107 |
| 5 IK | 2 | 180 | 141 |
| 6 DK | 2 | 190 | 85 |
| 7 TK | 2 | 225 | 82 |
| 8 YK | 2 | 180 | 104 |
| 9 RN | 2 | 180 | 97 |
| 10 FM | 2 | 220 | 156 |
| 11 HR | 2 | 205 | 160 |
| | SO 19 | SO 2070 | |

| | 1. Tag | 2. Tag | 1. Tag | 2. Tag | 1. Tag | 2. Tag |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 FB | 1 | 1 | 250 | 260 | (240) | (252) |
| 13 IK | 2 | 3 | 276 | 280 | 135 | 100/120 |
| 14 JÜ | 2 | 3 | 210 | 190 | 165 | 150/50 |
| 15 JR | 2 | 2 | 275 | 250 | 190 | 185 |
| 16 RH | 3 | 2 | 220 | 205 | 45/140 | 175 |
| 17 CS | 3 | 2 | 205 | 185 | 90/55 | 110 |
| 18 JS | 2 | 3 | 280 | 265 | 50 | 65/160 |
| 19 NH | 3 | 4 | 280 | 285 | 120/115 | 40/95/90 |
| 20 RF | 2 | 3 | 260 | 245 | 50 | 120/85 |
| 21 MS | 2 | 2 | 300 | 235 | 270 | 210 |
| 22 EL | 3 | 2 | 220 | 260 | 80/85 | 40 |
| 23 JW | 3 | 3 | 150 | 155 | 50/60 | 105/50 |
| 24 RD | 2 | 3 | 250 | 265 | 185 | 120/90 |
| 25 WH | 2 | 3 | 205 | 265 | 156 | 110/35 |
| 26 RP | 2 | 3 | 255 | 265 | 115 | 120/45 |
| 27 KA | 3 | 2 | 305 | 205 | 63/215 | 170 |
| | S1 35 | S2 41 | S1 3941 | S2 3815 | | |

| SO+S1 | SO+S2 | SO+S1 | SO+S2 |
|---|---|---|---|
| 54 | 60 | 6011 | 5885 |

Tab. 11: Anzahl der Motorcomplexe (Aktivitätsfronten) während der Gesamtuntersuchungsdauer (GUD) in den einzelnen Probandenstichproben

| | GUD 0 n=11 | GUD 1 n = 16 | GUD 2 n = 16 | Summe |
|---|---|---|---|---|
| GUD (min) | 2070 | 3941 | 3815 | 9826 |
| MC (n = x) | 19 | 35 | 41 | 95 |
| Quotient GUD/MC | 109.95 | 112.60 | 93.05 | 103,4 |

Legende:

GUD 0: Teil der Stichprobe, der nur einen Tag untersucht wurde

GUD 1 + 2: Teil der Stichprobe, der an zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht wurde.

Quotient: Ereignishäufigkeit in den jeweiligen Stichproben

**Zusammenhang zwischen der Zahl der Aktivitätsfronten und der Gesamtuntersuchungsdauer bei Gesunden**

Die Unterschiede der Quotienten der Ereignishäufigkeit der Einzelstichproben und der Stichprobe der Gesamtheit der Probanden befinden sich nicht in einer Größenordnung, die inhaltlich interpretierbar wäre. Eine statistische Überprüfungs erscheint daher wenig sinnvoll. Die Quotienten der Stichproben sind vergleichbar groß.

**Aktivitätsfronten und Intervalldauer bei Gesunden**

Eine Boxplot-Darstellung verschafft einen guten Überblick über die Verteilung der Daten (Abb. 16).
Die interindividuelle Streubreite der Daten ist groß. "Normal" sind Intervallabstände von 42 und 270 Minuten (4 Stunden 30 Minuten). Der Median liegt bei 105,5 Minuten, das Percentil 25 bei 63 Minuten und das Percentil 75 bei 156 Minuten.

Mittelwert und Standardabweichung sind hier wenig nützliche Daten, da die Information über die Extremwerte verlorengeht. Sie seien dennoch als Vergleichswert angegeben, da sie in der Literatur benützt werden: Mittelwert und Standardabweichung unserer Stichprobe = 113,6 $\pm$ 56,19 Minuten.
Die intraindividuelle Schwankungsbreite der Intervalldauer kann ebenfalls groß sein, die Summe dieser Daten verdeutlicht ein Stabdiagramm. Extremwerte beim selben Probanden sind hier z.B. 27 K.A., hier beträgt die erste Intervalldauer 63 Minuten, die zweite Intervalldauer 215 Minuten (Abb. 17).

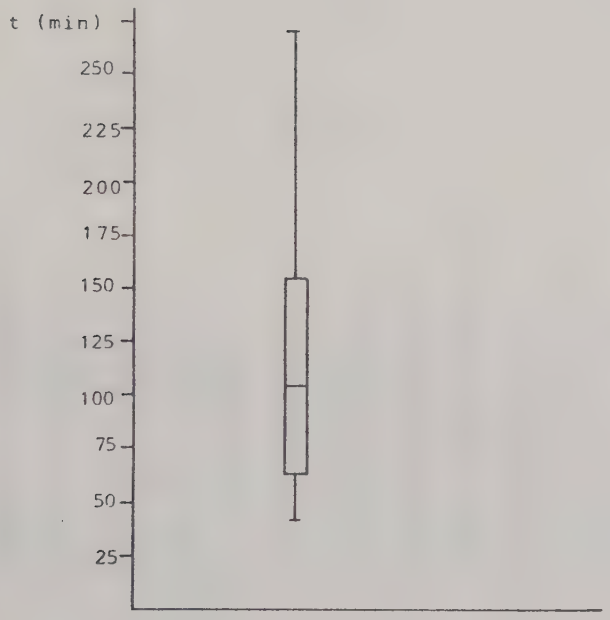



Abb. 16: Intervalldauer bei Probanden: Streubreite der Daten. (Daten von Probanden mit 2 und 3 Aktivitätsfronten)

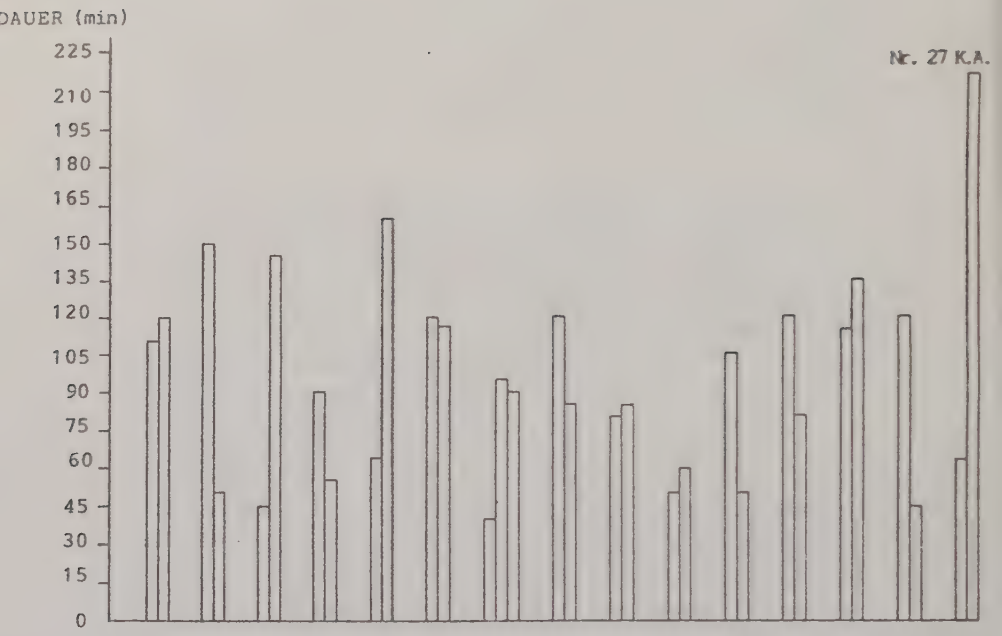



Abb. 17: Intraindividuelle Schwankungsbreite der Intervalldauer bei Probanden
Länge der Intervalldauer an zwei verschiedenen Tagen

**Vergleichbarkeit der Teilstichproben**

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und die Vergleichbarkeit der Einzelstichproben der an zwei Tagen untersuchten Probanden wird verdeutlicht durch eine Gegenüberstellung der jeweiligen Gesamtuntersuchungsdauer. Es bestehen keine interpretierbaren Unterschiede, Extremwerte, Percentile und Mediane der Stichproben sind gleich (Abb. 18).

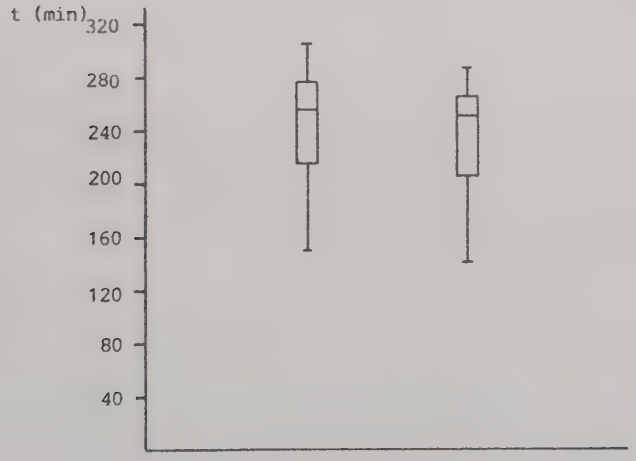



Abb. 18: Vergleich der Gesamtuntersuchungsdauer der an zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersuchten Probandenstichprobe

Zusammenfassung

Eine zeitliche Koinzidenz im Auftreten der Aktivitätsfronten bei einer Stichprobe gesunder Personen an zwei verschiedenen Tagen kann angenommen werden. Die hier formulierten Untersuchungsbedingungen mit vergleichbaren zeitlichen Voraussetzungen und vergleichbaren Teilstichproben hinsichtlich Untersuchungsbeginn, Aufzeichnungsbeginn und Untersuchungsende führen zu reproduzierbaren Ergebnissen.

## 3.4. Kriterien der Auswertung und Ergebnisse der Atemtestverfahren bei Probanden und Patienten

**Methodische Erläuterung:**

Berechnung der Werte, Normbereiche, pathologischer Bereich, diagrammatische Darstellung.

**14-C-Glycocholat-Atemtest:**

Das 14-$CO_2$ in der Exhalationsluft wird zum Zeitpunkt O (Leerwert als Bezugsgröße), nach 1, 2, 4, 8 und 12 Stunden bestimmt (siehe Material und Methodik). Die Menge kann quantitativ berechnet werden und wird in einem Diagramm im Verhältnis zur Zeitachse eingetragen.

Die Zählung des applizierten Isotops vor Einnahme (5 micro-Ci-Cholyl-(14-C)-Glycin) in 50 ml Aqua) ergibt die Bezugsgröße von 100 %. 1 ml dieser Menge dient als Standard. Es wird dann jeweils die Aktivität von 1 mmol abgeatmeten 14-$CO_2$ aus jeder Atemprobe bestimmt und als Prozentsatz der verabreichten Gesamtdosis errechnet (Prozentdosis Ci/mmol).

Das 14-$CO_2$ wird durch endogen gebildetes $CO_2$ verdünnt, daher ist ein Korrekturfaktor erforderlich, der dies berücksichtigt. Die Menge des endogen gebildeten $CO_2$ ist abhängig vom Grundumsatz und dieser vom Körpergewicht. Bei körperlicher Ruhe werden pro kg Körpergewicht 9 mmol $CO_2$ pro Stunde abgeatmet. Durch den konstanten Faktor 9 wird eine Umrechnung der pro mmol abgeatmeten 14-$CO_2$-Menge auf die 1-Stundenmenge vorgenommen. Damit gewinnt man vom Körpergewicht unabhängige Werte, die man mit denen gesunder Bezugspersonen vergleichen kann. Für diese Bezugspersonen ist ein definierter Normbereich erstellt (Abb. 19).

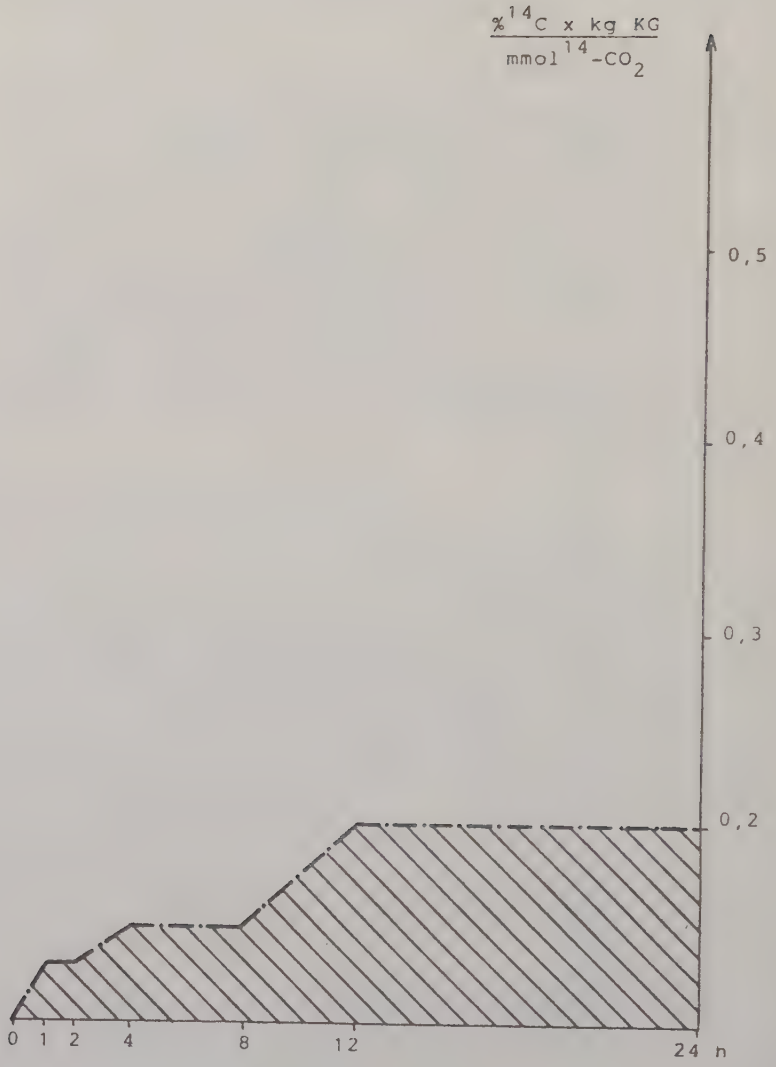



Abb. 19: Dosis-Zeit-Diagramm zur Auswertung des 14-C-Glycocholat-Atemtests
schraffiert: Normbereich x + 2s

Als pathologisch gelten Werte über der $x \pm 2$ s Grenze dieses Normbereichs (Abb. 19). Die Einheit der errechneten Dosis ist Ci/mmol (CPM). Sie wird als Wert in das Diagramm nach der angegebenen Umrechnung als Prozentsatz der aufgenommenen Gesamtdosis eingetragen:

$$\frac{\text{CPM-Probe - CPM-Leerwert}}{\text{CPM-Gesamt}} \quad \text{x KG a 100 x 9} =$$

$$\frac{\text{\% 14-C x kg Körpergewicht}}{\text{mmol 14 } CO_2}$$

Bewertungskriterien des 14-C-Glycocholat-Atemtests

Bei der Bewertung ist der Zeitpunkt des Anstiegs zu berücksichtigen. Eindeutig pathologisch sind nur Werte in der Frühphase der Untersuchung (1 - 8 Stunden nach Beginn). Der Ort der bakteriellen Metabolisierung im Intestinaltrakt zum jeweiligen Zeitpunkt ist abhängig von der Magenentleerungsrate und der intestinalen Passagezeit, die intraindividuell unterschiedlich sind, im allgemeinen aber nicht länger als 6 - 8 Stunden. Nur bei pathologischen Werten innerhalb dieses Zeitraumes kann auf einen bakteriellen Dünndarmüberwuchs geschlossen werden, es sei denn, es liegt ein ersichtlicher Grund für eine langsame Magenentleerung oder intestinale Passage vor. Werte über dem $x \pm 2$ s-Bereich nach 8 Stunden entsprechen meistens bakterieller Verstoffwechslung des Substrates im Colon und können nicht mehr als pathologisch interpretiert weren ("Spätphase").

Bewertungskriterien des $H_2$-Atemtests

$H_2$-Abatmung innerhalb von 30 - 60 Minuten nach Kohlenhydratbelastung spricht für bakterielle $H_2$-Entwicklung im Dünndarm. Bei Gesunden kommt es erst nach 90 - 180 Minuten zur $H_2$-Bildung, wenn das Substrat den normalen Ort der bakteriellen Metabolisierung, das Colon, erreicht hat.
Die Auswertung kann quantitativ erfolgen, jedoch ist das Ergebnis in Bezug auf die inhaltliche Aussage qualitativ wesentlich ($H_2$-Abatmung: ja/nein), daher erfolgt keine diagrammatische Darstellung.

Daten

Abb. 20: Zeit-Dosis-Diagramme der 14-C-Glycocholat-Atemtest-Untersuchungen von 4 Probanden (Nr. 1 P - 4 P) und 27 Patienten (Nr. 1 - 27).

Legende:

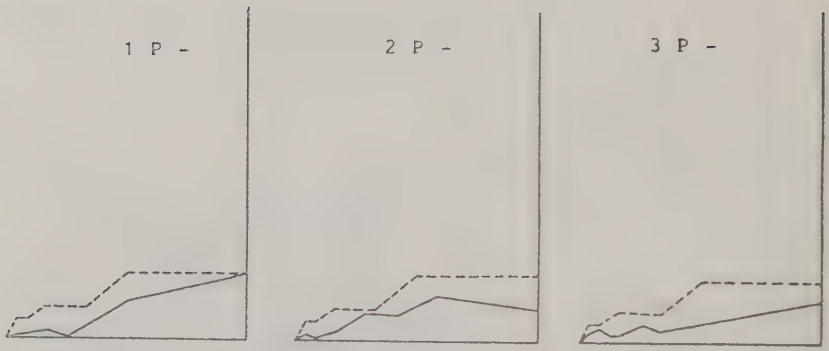
+ = pathologisch - positiv
(+) = fraglich pathologisch
- = normal - negativ
T = Ergebnis nach antibiotischer Therapie

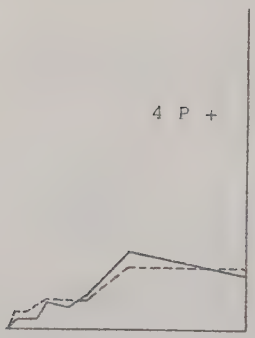
(Einheiten und Maßstäbe der Ordinaten und Abszissen analog Schemadarstellung Abb. 19).

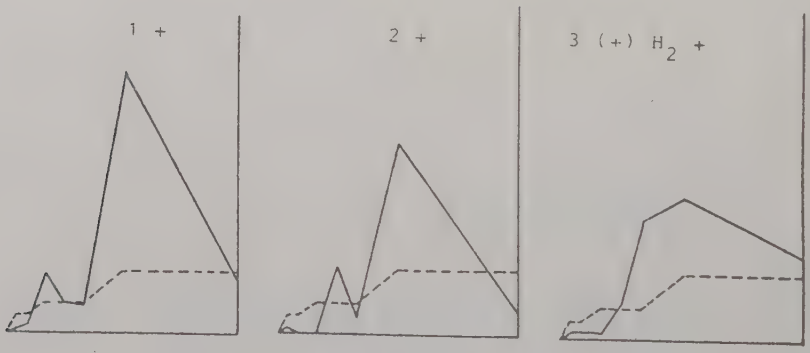
Bei einer Patientin wurde ausschließlich ein $H_2$-Atemtest durchgeführt, das Ergebnis war positiv im Sinne eines bakteriellen Dünndarmüberwuchs.

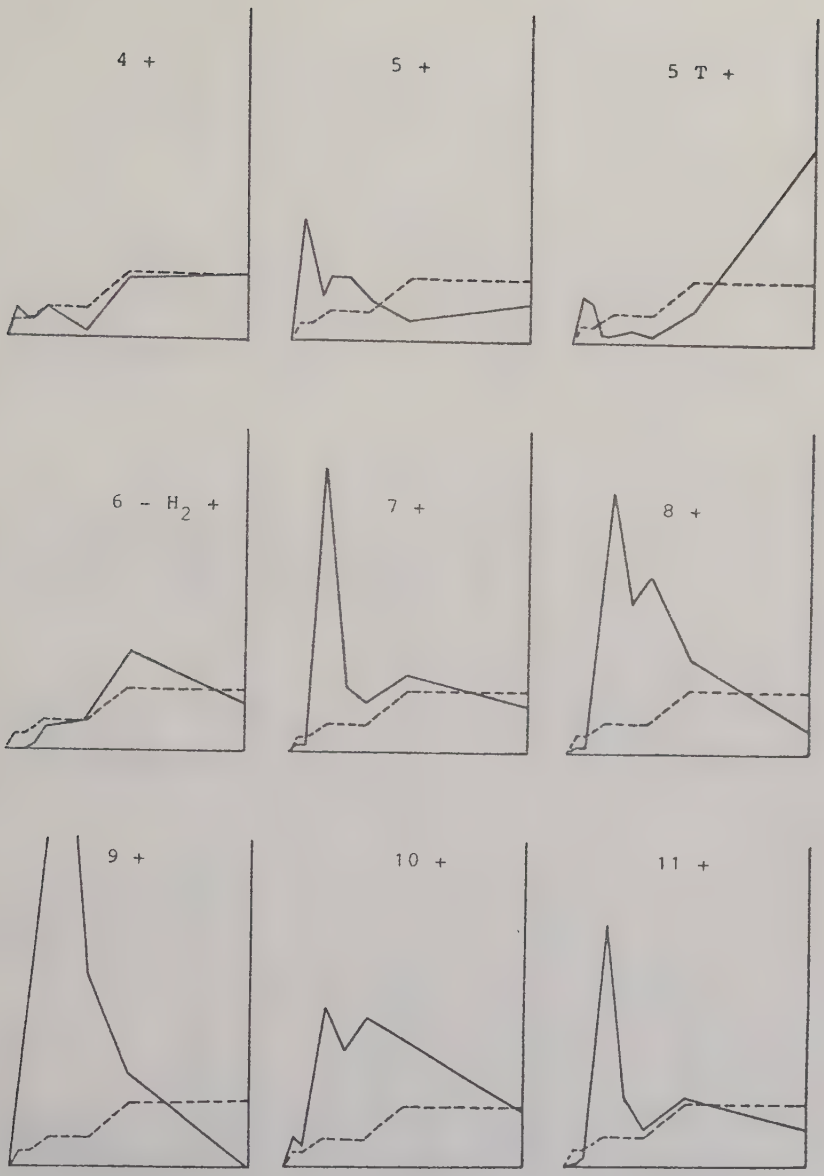
Bei allen Patienten mit fraglichem oder negativem Ergebnis im Glycocholat-Atemtest wurde ein $H_2$-Atemtest durchgeführt, welcher jeweils positiv ausfiel.

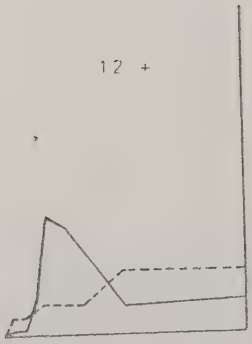
Die Reihenfolge der Nummerierung der Abbildungen entspricht den Daten der Tab. 15.

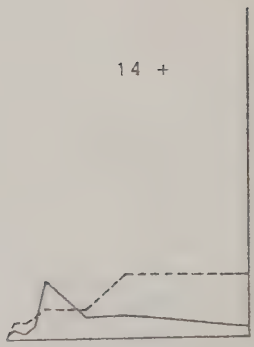

1 P -
2 P -
3 P -

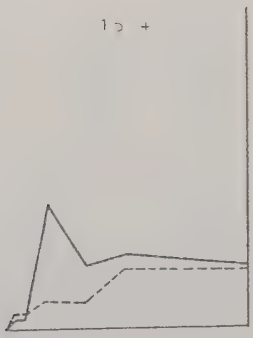

4 P +

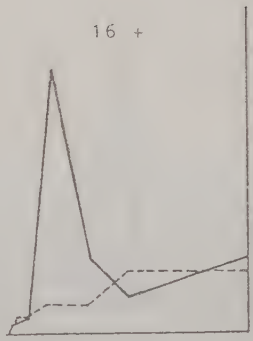

1 +
2 +
3 (+) $H_2$ +

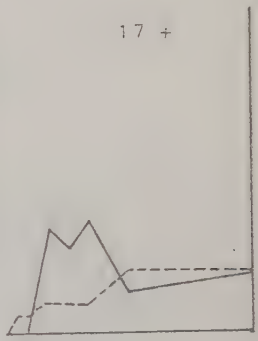

4 +
5 +
5 T +
6 - $H_2$ +
7 +
8 +
9 +
10 +
11 +

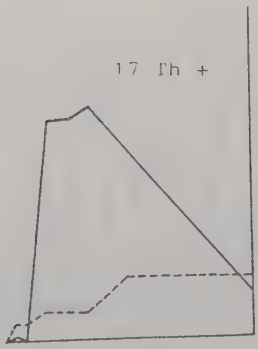

12 +

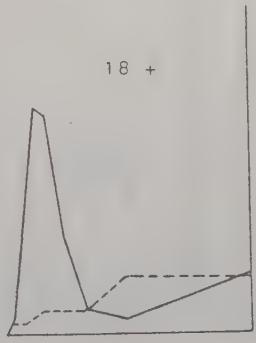

14 +

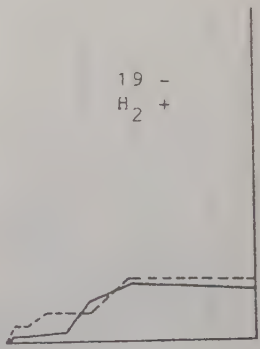

15 +

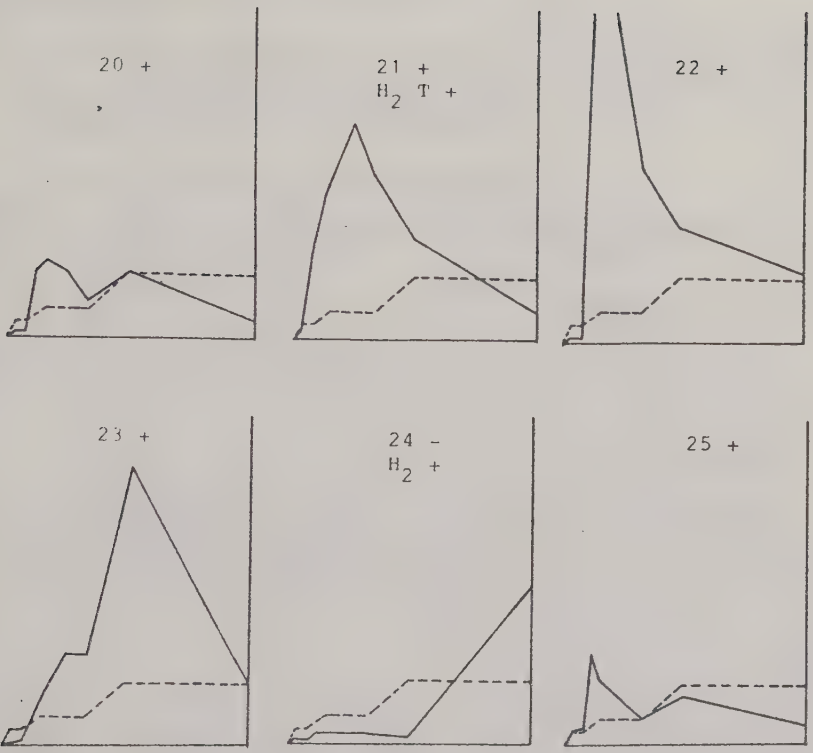

16 +


17 +


17 Th +


18 +


19 -
$H_2$ +


20 +
21 +
$H_2$ T +
22 +
23 +
24 -
$H_2$ +
25 +
26 +
27 +

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt tabellarisch zusammenfassen:

Tab. 12: Anzahl und Ergebnisse der Atemtestuntersuchungen bei Patienten und Probanden

| | 14-C + | 14-C - | H-2 + | Summe |
|---|---|---|---|---|
| Patienten | 25 (23 + 2T) | 3 | 5 (4 + 1T) | 33 |
| Probanden | 1 | 3 | - | 4 |
| Summe | 26 | 6 | 5 | 37 |

## 3.5. Charakterisierung der Biorhythmik der Aktivitätsfronten bei Patienten mit bakteriellem Überwuchs im Vergleich mit Gesunden

**Vergleichbarkeit der Stichproben**

Gesamtuntersuchungsdauer der Probandenstichprobe und Patientenstichprobe

Es wurden 27 Probanden und 27 Patienten unter gleich definierten Bedingungen untersucht. Mediane und Percentile der Gesamtuntersuchungsdauer beider Stichproben zeigen keine inhaltlich interpretierbaren Unterschiede. Aus diesem Grund erscheint eine statistische Überprüfung auch nicht sinnvoll (Abb. 21).
Die Stichproben können im Hinblick auf die Ereignishäufigkeit verglichen werden.

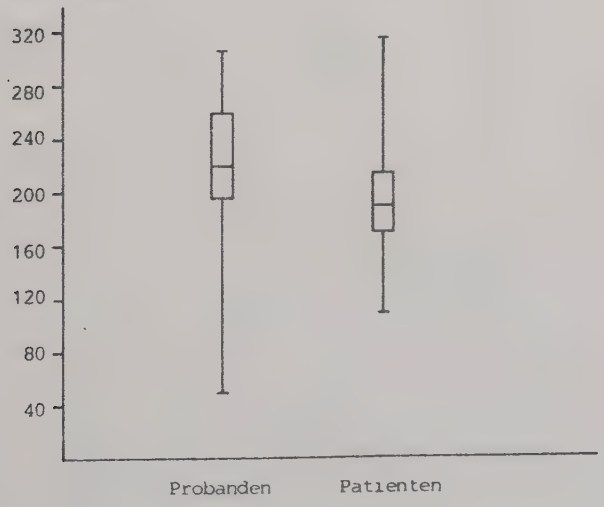



Abb. 21: Vergleich der Gesamtuntersuchungsdauer (GUD) von Probanden und Patienten, n = 27 jeweils

Vergleich der Intervalldauer bei Gesunden und Patienten

Die Daten der Patientenstichprobe beinhalten auch solche Individuen, bei denen während der Gesamtuntersuchungsdauer (GUD) nur eine oder keine Aktivitätsfront gemessen wurde. Wie definiert, entspricht in einem Fall die "Intervalldauer" der jeweils längeren Zeit vom Untersuchungsbeginn bis zum Auftreten der Aktivitätsfront, bzw. vom Auftreten der Aktivitätsfront bis zum Untersuchungsende; im anderen Fall entspricht die "Intervalldauer" der Gesamtuntersuchungsdauer (GUD). Die tatsächliche Intervalldauer wäre in beiden Fällen natürlich länger, es wurde jedoch aus Gründen der Akzeptanz (Länge der Untersuchung) die Aufzeichnung vor Auftreten zweier Aktivitätsfronten abgebrochen.

Eine inhaltliche Verzerrung ist bei derartig definierten Untersuchungsbedingungen nicht zu erwarten.

Die Intervalldauer bei Patienten ist länger als die bei gesunden Probanden. Die Aussage bezieht sich auf Mediane und Percentile, nicht auf die Extremwerte. Die Unterschiede sind inhaltlich interpretierbar und statistisch überprüft (Abb. 22) (Mediantest, $p < 0,01$, 109).

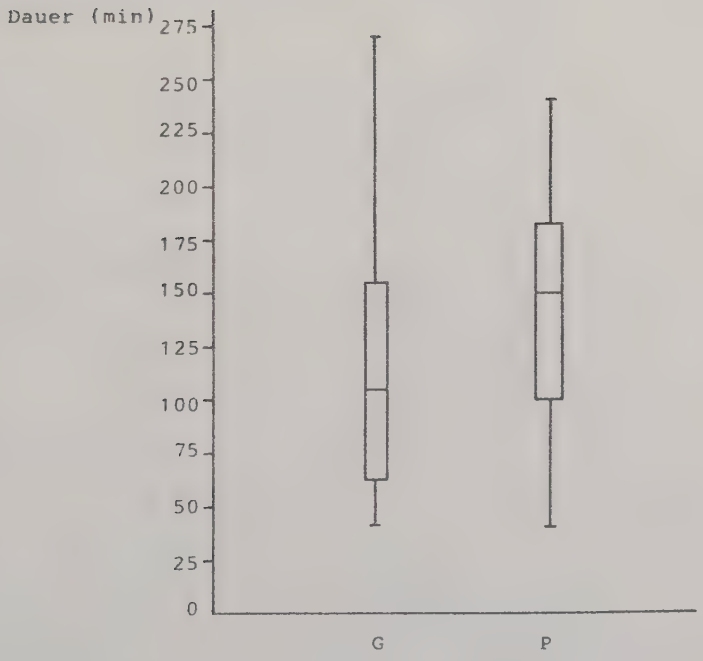



Abb. 22: Intervalldauer bei Gesunden und Patienten

**Charakterisierung der Biorhythmik bei Patienten, Vergleich mit Gesunden**

Ein Vergleich der Daten erfolgt über die Berechnung der Ereignishäufigkeit anhand eines Punkte-Diagrammes (Abb. 23). Die Ereignishäufigkeit errechnet sich als Quotient aus der Gesamtuntersuchungsdauer (GUD) und der Anzahl der in dieser Zeit auftretenden Aktivitätsfronten.

Die Ergebnisse lassen sich sinnvoll über die Datensummen der Gesamtuntersuchungsdauer und Gesamtaktivitätsfronten zusammenfassen: 1/27 Proband hatte keine, 1/27 Proband hatte eine und 25/27 Probanden hatten zwei oder mehr Aktivitätsfronten.
Bei den Patienten hatten 8/27 keine, 5/27 eine und 15/27 zwei Aktivitätsfronten.
Im Punktediagramm ist bei Probanden und Patienten ohne Aktivitätsfront die Gesamtuntersuchungsdauer symbolisch angegeben, bei Probanden und Patienten mit nur einer Aktivitätsfront die jeweils längere Zeit zwischen Untersuchungsbeginn oder Untersuchungsabbruch und der Aktivitätsfront.
In 5325 Minuten wurden bei 27 Patienten 32 Aktivitätsfronten registriert, das ergibt einen Quotienten der Ereignishäufigkeit von 166,41, d.h. durchschnittlich alle 166,41 min. eine Aktivitätsfront.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse mit denen der Probanden erfolgt in tabellarischer Form (Tab. 14).

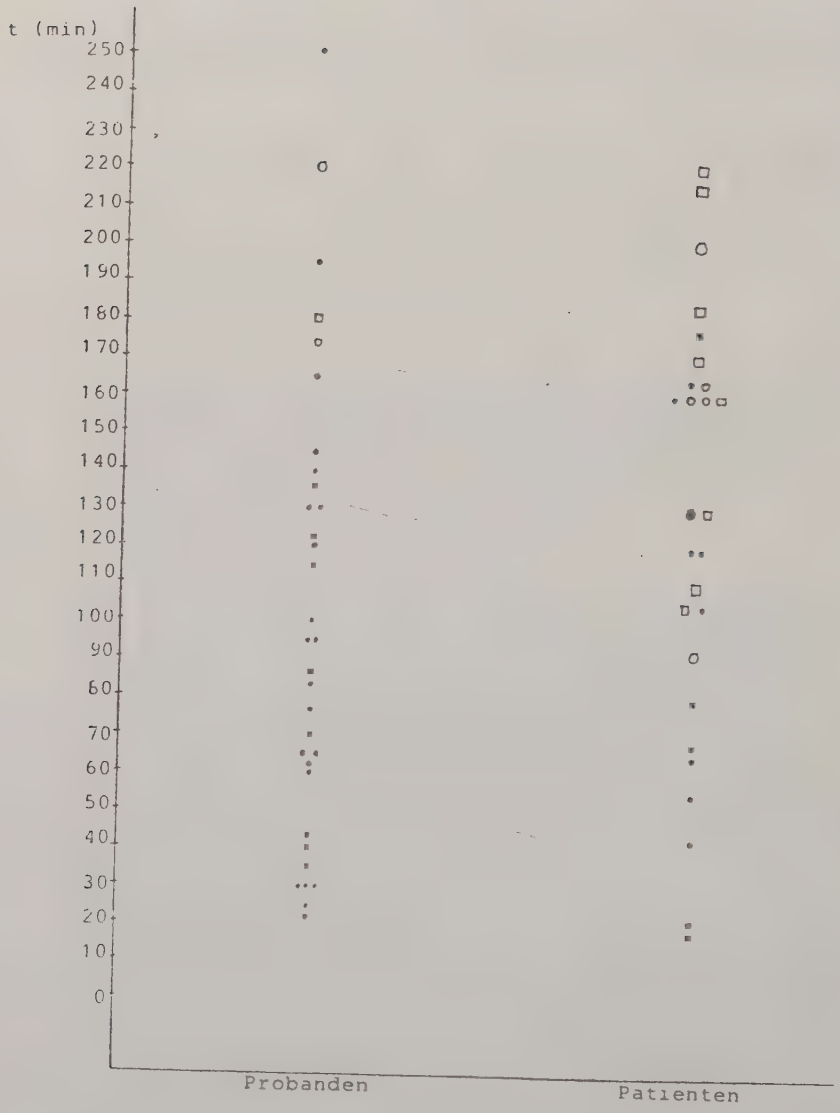



Abb. 23: Intervalldauer und Häufigkeit der Aktivitätsfronten, Gegenüberstellung der Befunde bei Probanden und Patienten.

Legende: - zwei Aktivitätsfronten ●
- eine Aktivitätsfront ○
- keine Aktivitätsfront □

Tab. 14: Aktivitätsfronten bei Probanden und Patienten, Vergleich über die Ereignishäufigkeit

Legende: GUD: Gesamtuntersuchungsdauer
MC: Motorcomplexe (Syn. Aktivitätsfront)

| | n=11 1 Tag | n=16 1.Tag | n=16 2. Tag | n=27 Probanden | n=27 Patienten |
|---|---|---|---|---|---|
| GUD (min) | 2070 | 3941 | 3815 | 9826 | 5325 |
| MC (n=x) | 19 | 35 | 41 | 95 | 32 |
| Quotient GUD/MC | 109.55 | 112.60 | 93.05 | 103.43 | 166.41 |

Die Kombination der Ergebnisse bei den Probanden ist gleichgültig. Es ergeben sich keine interpretierbaren Unterschiede.

Der Unterschied gegenüber der Ereignishäufigkeit bei den von uns untersuchten Patienten mit bakteriellem Überwuchs ist inhaltlich interpretierbar und statistisch überprüft ($x^2$ = Test, $0{,}1 > p > 0{,}05$ (108).

## Zusammenfassung

Eine Stichprobe von Patienten mit bakteriellem Überwuchs zeigt gegenüber einer vergleichbaren Stichprobe von Normalpersonen längere Intervalldauern und weniger Aktivitätsfronten.

## 3.6. Tabellarische Zusammenfassung der Daten

**Methodische Erläuterung**

Diagnosen:

Die Diagnose eines bakteriellen Überwuchs wurde bei allen Patienten gestellt. Diese Diagnose beruhte auf klinischer Symptomatik (Meteorismus, Abdominalschmerzen, wechselnde Stuhlgewohnheiten mit Neigung zu dünnen Stühlen, nur ein Symptom oder Kombination der Symptome) und dem Ergebnis der Atemtestuntersuchung. Die Indikation zur weiteren Durchuntersuchung war abhängig von der gastroenterologischen Anamnese und körperlichen Untersuchungsbefunden, die weitere gastroenterologische Erkrankungen vermuten ließen. Das Ausmaß der Durchuntersuchung war im Einzelfall von der Schlüssigkeit des Gesamtbildes abhängig (Anamnese, körperlicher befund, objektive Untersuchungsverfahren). Es handelt sich nur um gesicherte Diagnosen.

Angewandte technische Untersuchungsverfahren neben den Atemtestverfahren waren Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Koloskopie, ERCP, fraktionierte Dünndarmpassage, Stuhlbakteriologie, Abdominalsonographie, Magensekretionsanalyse, Pankreassekretionsanalyse, morphologische und enzymatische Dünndarm-Diagnostik.

Tab. 15: Zusammenfassung der Untersuchungsdaten der Patientenstichprobe

Legende:

- irritabler Darm: Diagnose nach Ausschluß einer organischen Erkrankung
- C2: Alkoholkrankheit
- Fettleber: Diagnose nach Blindpunktion
- Hepatopathie: Transaminasenerhöhung nach Ausschuß eines Steinleidens der Gallenwege und einer Virushepatitis (Serologie)

(angegeben sind jeweils nur die Diagnosen der gastroenterologischen Durchuntersuchung)

Atemtestverfahren:

- 14-C Früh +: Frühphase des Glycocholat-Atemtestes pos.
- 14-C Spät +: Spätphase Glycocholat-Atemtest pos.
- 14-C T: Glycocholat-Atemtest nach antibiot. Ther.
- H-2 +/-/T: Wasserstoff-Atemtest pos./neg./nach antibiotischer Therapie

Fronten: Anzahl der Aktivitätsfronten während der Untersuchungsdauer

GUD: Gesamtuntersuchungsdauer = Beginn der Aufzeichnung der Motitlitätsmessungen bis Ende der Aufzeichnung

ID: Intervalldauer = Dauer zwischen zwei Aktivitätsfronten
oder
(ID) Dauer zwischen der Aktivitätsfront und Beginn oder Ende der Aufzeichnungen,
der jeweils längere Abschnitt wurde herangezogen

| PATIENT | DIAGNOSEN | ATEMTEST | FRONTEN | GUD | ID |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 EA | Lebercirrhose chron.-aggr. Hepatitis B<br>Polypektomie bei Rektumadenom C2 | 14-C Früh +<br>Spät + | zwei | 195 | 140 |
| 2 HA | chronische Pankreatitis<br>Hepatophathie C2 | 14-C Früh +<br>Spät + | zwei | 190 | 85 |
| 3 GB | irritabler Darm<br>Narbenbulbus Ulcus duodeni | H2 +<br>14-C Früh +<br>Spät + | zwei | 210 | 88 |
| 4 GD | akut rec. Pankreatitis<br>Hepatopathie C2 | 14-C Früh + | zwei | 170 | 63 |
| 5 FD | Diabetes mellitus +<br>Fettleber | 14-C Früh +<br>14-C Früh + T | zwei | 180 | 140 |
| 6 HE | chronische Pankreatitis<br>C2 | 14-C -<br>H-2 + | zwei | 150 | 42 |
| 7 MF | unklare Durchfälle | 14-C Früh + | kein | 130 | (130) |
| 8 MF | chronische Pankreatitis Fettleber<br>chron. Polyarthritis Ch-cystektomie | 14-C Früh + | drei | 110 | 39 (+26) |
| 9 AG | Lambliasis, Hämorrhoidalleiden I | 14-C Früh + | ein | 220 | (112) |

| PATIENT | DIAGNOSEN | ATEMTEST | FRONTEN | GUD | ID |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 EG | irritabler Darm | 14-C Früh + | zwei | 210 | 150 |
| 11 KG | Hepatopathie C 2 Colondivertikel<br>chronische Pankreatiitis | 14-C Früh + | eine | 255 | (180) |
| 12 CH | Hiatushernie Morbus Roemheld | 14-C Früh + | keine | 160 | (150) |
| 13 AH | Z. n. Hepatitis B<br>akut rec. Pankreatitis | H-2 + | eine | 180 | (180) |
| 14 ThK | chronische Pankreatitis<br>Hepathopathie C 2 | 14-C Früh + | zwei | 150 | 100 |
| 15 ThK | irritabler Darm | 14-C Früh + | keine | 235 | (235) |
| 16 SK | akut rec. Pankreatitis<br>C 2 | 14-C Früh + | zwei | 185 | 180 |
| 17 FL | chron. Pankreatitis C 2<br>Z.n. Ch-cystektomie + Papillotomie | 14-C Früh +<br>14-Früh + T | keine | 210 | (203) |
| 18 HM | chron. Pankreatitis | 14-C Früh + | keine | 130 | (125) |

| PATIENT | DIAGNOSEN | ATEMTEST | FRONTEN | GUD | ID |
|---|---|---|---|---|---|
| 19 EO | Irritabler Darm Lactasemangel<br>Refluxkrankheit Speiseröhre | 14-C -<br>H-2 + | eine | 270 | (182) |
| 20 EQ | Z.n. Vagotomie + Pyloroplastik b.UV | 14-C Früh + | eine | 315 | (220) |
| 21 DR | chron. Polyarthritis<br>Lactasemangel | 14-C Früh +<br>H-2 + T | keine | 200 | (190) |
| 22 HS | Sigmadivertikulose<br>Ch-cystolithiasis | 14-C Früh + | zwei | 210 | 183 |
| 23 FSch | Pankreatitis n. Ch-Cystektomie | 14-C Früh +<br>Spät | zwei | 170 | 75 |
| 24 FS | Ulcus duodeni<br>Lambliasis intestinalis | 14-C -<br>H-2 + | zwei | 270 | 125 |
| 25 UT | irritabler Darm po Verwachsungen | 14-C Früh + | keine | 190 | (180) |
| 26 TT | irritabler Darm | 14-C Früh + | zwei | 190 | 125 |
| 27 GW | Diabetes mellitus +<br>autonome Neuropathie | 14-C Früh + | keine | 240 | (240) |

## 4. Diskussion

4.1. Kenngrößen der Aktivitätsfronten
4.2. Biorhythmik bei Gesunden
4.3. Biorhythmik bei Patienten mit bakteriellem Überwuchs
4.4. Beurteilung der Methode als Untersuchungsverfahren im Rahmen der Diagnostik einer gastroenterologischen Schwerpunktabteilung

# 4. DISKUSSION

## 4.1. Kenngrößen der Aktivitätsfronten

Es bestehen keine Unterschiede der Kenngrößen der Aktivitätsfronten bei den hier untersuchten Probanden und Patienten. Für die Stichprobe von Patienten mit bakteriellem Überwuchs und den weiteren gestellten Diagnosen von Erkrankungen des GI-Traktes (Tab. 15) kann gefolgert werden, daß die Aktivitätsfront als biologische Konstante unverändert ist.
Es kann vermutet werden, daß im Hinblick auf den Reinigungs- und Transporteffekt der intestinalen Motilität im Nüchternzustand neben den Intervallabständen der Aktivitätsfronten ihre Dauer entscheidend ist. Diese Dauer kann inter- und intraindividuell sehr verschieden sein (2,3 - 10,3 min. bei den Probanden, 2,8 - 6,8 min. bei den Patienten). Über die Bedeutung der Tatsache kann nur spekuliert werden; die Dauer der Aktivitätsfronten unterliegt wahrscheinlich wie die sonstige Zyklik des Motorkomplexes neuro-hormonalen Steuerungsprinzipien (4, 5, 7). Der Triggereffekt für Anfang und Ende der Aktivitätsfront liegt vermutlich in der Höhe des Serumspiegels eines zu diskutierenden Hormons (Motilin, Somatostain?) oder in der elektrischen Entladungsfrequenz neuronaler Strukturen (51, 52, 76).
Bemerkenswert ist, daß unter gleichen Versuchsbedingungen - im Nüchternzustand - diese Steuerung verschieden sein kann, also beim gleichen Individuum die Aktivitätsfront verschieden lang sein kann.

Eine zusätzliche Information könnte ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Abstand zweier Aktivitätsfronten voneinander und der Dauer der Aktivitätsfronten geben:
teleologisch sinnvoll wäre, daß auf ein langes Intervall im Hinblick auf einen guten Transport- und Reinigungseffekt eine langdauernde Aktivitätsfront folgt. Entsprechend sollten kurze Intervalle mit kurzen Aktivitätsfronten verbunden sein. Ein derartiger Zusammenhang konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.
Eine denkbare Gesetzmäßigkeit zwischen der Dauer der Aktivitätsfronten selbst, etwa ein alternierendes Verhalten zwischen langen und kurzen Aktivitätsfronten unabhängig vom Verhältnis zur Intervalldauer, besteht ebenfalls nicht.
Beide Tatsachen können sicher erst erklärt werden, wenn die neuro-humorale Steuerung der Nüchternmotilität genauer untersucht ist.
Die Kontraktionsfrequenz ist die am wenigsten variable biologische Konstante. Die bemerkenswerte Befundkonstanz legt die Vermutung einer autonomen intestinalen Steuerung nahe, die unabhängig ist von übergeordneten modulierenden Prinzipien.
Eine inhaltliche Interpretation der Daten der Ausbreitungsgeschwindigkeit erscheint nicht sinnvoll wegen der Kürze der Meßstrecke (15 cm), besonders im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang mit bakteriellem Überwuchs müßte man sicher mehrere, weit auseinandergelelegene Meßpunkte in verschiedenen Dünndarmabschnitten haben, um feststellen zu können, ob die Ausbreitungsgeschwindigkeit in verschiedenen Darmabschnitten unterschiedlich ist.

Ein qualitativer Unterschied des Kontraktionsgrades der Aktivitätsfronten, gemessen an der Amplitudenhöhe, zwischen Patienten mit bakteriellem Überwuchs und gesunden Probanden besteht nicht. Aufgrund des Meßprinzips kann ohnehin angenommen werden, daß alle registrierten Kontraktionen lumenobliterierend sind.
Es erscheint daher fraglich, ob quantitative Unterschiede des Reinigungseffektes aufgrund unterschiedlich starker Kontraktionen bestehen können. Die Registrierung eines Minimum/Maximum läßt wieder die Kopplung an ein übergeordnetes Steuerprinzip vermuten, wobei sich die Stärke der Kontraktionen wahrscheinlich der Fluktuation dieses Prinzips anschließt (neural: Entladungsmuster? - humoral: Serumspiegel eines Hormons?). Im Hinblick auf eine Interpretation als biologisches Prinzip kann hier eine gewisse Variabilität festgestellt werden. Ein bestimmtes Muster der Kontraktionen besteht jedoch nicht.

Die Darstellung der biologischen Prinzipien der Aktivitätsfronten in dieser Form ist bisher nicht erfolgt. Bezogen auf weitere mögliche Untersuchungen der Nüchternmotilität an Stichproben von Patienten mit pathologischen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt ist es notwendig, daß die Streubreite der Daten deutlich erfaßt ist. Damit sind die Grenzwerte des Normalen definiert.

Im Hinblick auf die Genese eines bakteriellen Überwuchs kann bei der von uns untersuchten Patientenstichprobe festgestellt werden, daß qualitative Veränderungen der Kenngrößen der Phase III des Motorkomplex keinen Einfluß auf seine Entstehung haben und bei bestehendem bakteriellem Überwuchs durch diesen selbst unverändert bleiben. Dies gilt für die untersuchten Parameter Dauer, Kontraktionsfrequenz, Ausbreitungsgeschwindigkeit, Amplitudenhöhe und kontraktiles Muster.

## 4.2. Biorhythmik bei Gesunden

Aus Gründen des Verständnis sei der derzeitige Erkenntnisstand betreffend der Regulation der Nüchternmotilität zusammengefaßt. Daran anschließend folgt die Diskussion im Hinblick auf die vorgelegten Ergebnisse.

### Regulation der Nüchternmotilität

An der Regulation der Nüchternmotilität sind hormonale und neurale Faktoren beteiligt. Das genaue Zusammenspiel der einzelnen Faktoren ist nicht bekannt, jedoch wurde die Existenz eines steuernden extraintestinalen Zentrums im Sinne eines "Schrittmachers" postuliert (50). Die Auslösung und die distale Fortleitung der Aktivitätsfronten, sowie ihre Unterbrechung durch Nahrungsaufnahme, wird wahrscheinlich von verschiedenen Mechanismen kontrolliert. Dabei scheint es Unterschiede der Regulation in verschiedenen Darmabschnitten zu geben, so ist die Kontrolle der gastralen Aktivitätsfronten anders als die der intestinalen Aktivitätsfronten (51, 52).

### Hormonale Regulation

Intestinale Aktivitätsfronten sind verbunden mit einem Anstieg des Plasma-Somatostatin-Spiegels, gastrale Aktivitätsfronten mit einem Anstieg des Plasma-Motilin-Spiegels.
Die exogene Zufuhr beider Substanzen in pharmakologischen Dosen löst physiologische Aktivitätsfronten aus.

Dabei folgt der Infusion von Motilin ein anschließender spontaner Anstieg von Somatostatin. Die Somatostatinfreisetzung wird daher wahrscheinlich über Motilin gesteuert (51, 52).
Die Ebene und die Art der Kontrollmechanismen der Hormonfreisetzung sind ebenso wie denkbare Regelkreise bis jetzt unbekannt. Neuro-endokrine Strukturen, in denen der radio-immunologische Nachweis hormonähnlicher Substanzen mit der Sequenz gastrointestinaler Hormone gelingt, finden sich in Zellen der Darmschleimhaut ebenso wie in Zellen des autonomen (Vagus, Sympathicus) und zentralen (Epiphyse, Hypothalamus) Nervensystems (53, 54, 55, 56).
Eine intestinale Autonomie der Hormonfreisetzung über die Stimulation durch Nahrungsbestandteile ist dabei ebenso denkbar (57, 59) wie die Kopplung an steuernde übergeordnete hormonale Substanzen, analog anderen hormonalen Regelkreisen im Organismus (60). Ebenso ist eine Kopplung an die Aktivität neural-autonomer (63, 64, 65) oder neural-zentraler Strukturen denkbar (50, 61, 62, 65).

Neurale Regulation

Es konnte eine neural-intestinale ("intrinsische") Komponente und eine neural-extraintestinale ("extrinsische") Komponente der Regulation der Nüchternmotilität gezeigt werden (4, 7, 69). Die Verknüpfung der Kontrollmechanismen von autonomem und zentralem Nervensystem ist jedoch noch unklar:

- eine isolierte, denervierte Dünndarmschlinge weist weiterhin Aktivitätsfronten auf, die jedoch ein leicht variiertes Erscheinungsbild und eine andere Rhythmik zeigen (66, 67).
- die Ausschaltung des Sympathicus (intestinale Ganglien) hat keinerlei Effekt auf die intestinale Nüchternmotilität (68).
- eine bilaterale trunculäre Vagotomie erbrachte kontroverse Ergebnisse: unveränderte Motilität wurde ebenso beobachtet wie irreguläre Kontraktionsabläufe (70, 71).
- die zervikale Vagotomie erbrachte erstmals den Hinweis, daß verschiedene Ebenen des autonomen Nervensystems bestimmte Abschnitte des GI-Traktes kontrollieren: die intestinale Motilität wird durch diesen Eingriff nicht verändert, die ösophago-gastrale Rhythmik ist danach aufgehoben (72).

Ort, Art und Ausmaß einer Kontrolle der Nüchternmotilität durch Strukturen des zentralen Nervensystems können nur deduktiv formuliert werden:

- die Rhythmik der Nüchternmotilität während des Schlafes ist gekoppelt an den REM-Schlaf. Außerhalb der REM-Phasen wird sie nicht beobachtet (73).
- Narkotisierung beseitigt die Rhythmik der Motorik und die Fluktuation des Plasma-Motilin-Spiegels (74).
- anhaltender mentaler Streß verlängert die Abstände zwischen den Aktivitätsfronten (75).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei völliger extrinsischer Denervierung im Intestinaltrakt eine zyklische motorische Eigenaktivität erhalten bleibt, die auf eine intestinale Autonomie schließen läßt. Der Mechanismus ist unbekannt, spekulativ werden Schrittmacherzellen angenommen (76, 77).
Den vorliegenden Ergebnissen nach scheint das extrinsische Nervensystem (autonome und zentrale Strukturen) die physiologische Ausbreitung und den Rhythmus der Nüchternmotilität zu kontrollieren.

## Kopplung der Nüchternmotilität an die Nahrungsaufnahme

Die Nüchternmotilität wird zu jedem Zeitpunkt des Zyklus jeweils durch Nahrungsaufnahme unterbrochen. Die Dauer der Unterbrechung ist kalorienabhängig, bei äquikalorischer Zufuhr für Kohlehydrate am kürzesten und für Lipide am längsten (78).

Die Kontrollmechanismen der Dauer der Unterbrechung sind unbekannt, dürften aber an resorptive Vorgänge und den Intermediärstoffwechsel gekoppelt sein.

## Biorhythmik bei Gesunden (Diskussion)

Es ist bekannt, daß mehrere physiologische Funktionen und Verhaltensweisen beim Menschen eine zyklische Periodik von ungefähr 90 Minuten besitzen (79). Der REM ("rapid-eye-movement")-Schlaf wurde als erste ultradiane Rhythmik dieser Art erkannt (80). Die Rhythmik des Schlafes wurde dann gut dokumentiert (81), und das Steuerzentrum für den Wechsel von REM zu Nicht-REM-Schlaf wurde im Hirnstamm lokalisiert (82). Es wurde vorgeschlagen, daß die Periodik des REM-Schlafes einen Grundrhythmus von Ruhe und Aktivität des zentralen Nervensystems wiederspiegelt, der mehrere Körpervorgänge während der Schlaf- bzw. Wachphase steuert. Dieses Konzept wurde im folgenden gestützt durch die Tatsache, daß mehrere Körperfunktionen einer derartigen zyklischen Variation folgen: die Urinproduktion (83), die Pupillenmotilität (84), die Sekretionsrate mehrerer Hormone (85, 86) und die Lymphozytenproduktion (87, 88, 89). Hierzu zählt auch die zyklische Aktivität der gastrointestinalen Motilität beim Menschen, bekannt als interdigestiver myoelektrischer Komplex (IDMEK), die hier charakterisiert wurde. Die Kontrollmechanismen für die Periodik des IDMEK sind nur in Ansätzen bekannt (5, 7), möglicherweise spielen hierbei gastrointestinale Hormone (51, 52) eine Rolle, auch eine neural-autonome Komponente (70) scheint an der Steuerung beteiligt zu sein. Ein Zentrum außerhalb des Gastrointestinaltraktes als "Schrittmacher" wurde vorgeschlagen (50), seine anatomische Lokalisation muß jedoch noch definiert werden.

Es erscheint wahrscheinlich, daß dieses steuernde Zentrum sich im zentralen Nervensystem im Hirnstamm befindet. Diese Tatsache kann deduktiv angenommen werden, da ein Zusammenhang zwischen der Nüchternmotilität des GI-Traktes und den Schlafrhythmen (REM-Schlaf und Nicht-REM-Schlaf) gezeigt werden konnte (90).

Ein Unterschied in der Gesamthäufigkeit von Motorkomplexen in einer Gruppe von Normalpersonen zwischen Wach- und Schlafzustand scheint nicht zu bestehen (11). Ein derartiger Unterschied wurde aber bei einer Gruppe von Patienten mit Refluxkrankheit der Speiseröhre aufgezeigt (91): sie wiesen weniger Aktivitätsfronten während der Nacht auf als eine Vergleichsgruppe gesunder Personen. Dies würde das Konzept unterstützen, daß ein geregelter Abtransport der zyklischen intestinalen Nüchternsekretion für den Schutz der Speiseröhrenschleimhaut im Schlafzustand von Bedeutung ist. Eine weitere Studie konnte Evidenz für die hypothetische Rolle des ZNS im Hinblick auf die gastrointestinale Motilität im Nüchternzustand erbringen: geistiger Streß (Interviewtechnik) verzögert das Auftreten von Aktivitätsfronten bei Motorkomplexen und verlängert die Intervalle (92).
Bisher wird angenommen, daß die Aktivitätsfronten im Tagesablauf und während der Schlafphase intraindividuell zufällig auftreten (11). Dieses Konzept wird durch die vorgelegten Ergebnisse widerlegt.
Die Mehrzahl der von uns registrierten Aktivitätsfronten wiederholten sich beim gleichen Individuum an zwei verschiedenen Tagen im Zeitraum von 60 Minuten. Dies bedeutet, daß die Aktivitätsfronten im Tagesablauf nicht zufällig auftreten und daß die Nüchternmotili-

tät, wie andere beschriebene biologische Funktionen des Körpers, einer Circadianrhythmik folgt.
Unsere Daten untersützen somit das Konzept, daß die Steuerung der Motorkomplexe eine zentral-neurale Komponente hat ("Schrittmacher"). Die Freisetzung gastrointestinaler Hormone aus neuro-endokrinen Zellen im GI-Trakt ist dann vermutlich eine sekundäre Komponente in diesem Mechanismus, die möglicherweise eine Feedback-Bedeutung hat, wie dies bei anderen Achsenverbindungen im Organismus bekannt ist (Schilddrüse, Nebenniere).

Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unter den hier formulierten Unterschungsbedingungen läßt sich sagen, daß ultradiane Messungen der Nüchternmotilität bei Stichproben nicht mehr nötig erscheinen. Inhaltlich interpretierbare Aussagen lassen sich durch ausschnitthafte Untersuchungen gewinnen. Dies ist besonders von Bedeutung im Hinblick auf zukünftige derartige Untersuchungen in der klinischen Praxis an Stichproben von Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, was Akzeptanz und Praktikabilität der Methode angeht.

## 4.3. Biorhythmik bei Patienten mit bakteriellem Überwuch

Aus Gründen des Verständnis sei das derzeitige teleologische Konzept der Nüchternmotilität wiederholt: die zyklische Peristaltik der Aktivitätsfronten soll durch regelmäßigen aboralen Transport von Nahrungs-, Zell- und Sekretresten eine funktionelle Stase verhindern (3, 4, 7). Damit werden Milieuveränderungen vermieden, die einen bakteriellen Überwuchs begünstigen.

### Probandenstichprobe

Es ist denkbar, daß lange Intervalle zwischen den Aktivitätsfronten auch bei Gesunden einen bakteriellen Überwuchs begünstigen. In unserer Stichprobe konnte ein bakterieller Überwuchs bei Probanden mit Intervallen von 240 und 194 Minuten nicht nachgewiesen werden. Ein Proband mit einer Intervalldauer von 141 Minuten hatte einen positiven 14-C-Glycocholat-Atemtest, war jedoch asymptomatisch, so daß ein bakterieller Überwuchs klinisch nicht diagnostiziert wurde.
Die Untersuchung einer größeren Stichprobe von Gesunden mit diesen Verfahren ist aus den erläuterten ethischen Gründen problematisch (Isotop) und wurde daher nicht angestrebt.
Eine feste Kombination von langer Intervalldauer und positivem Atemtest wurde nicht festgestellt. Damit kann jedoch lediglich gefolgert werden, daß bei langen Intervallen zwischen den Aktivitätsfronten ein positiver Atemtest nicht obligat ist.
Ob derartige Individuen ein erhöntes Risiko haben, einen bakteriellen Überwuchs zu entwickeln, könnte man nur durch Längsschnittuntersuchungen klären.

Patientenstichprobe

Die Nüchternmotilität der hier untersuchten Stichprobe von Patienten mit bakteriellem Überwuchs weist gegenüber einer hinsichtlich Anzahl und Untersuchungsbedingungen vergleichbaren Stichprobe von Gesunden folgende Merkmale auf:

1. Die Anzahl der Aktivitätsfronten ist geringer.
2. Die Intervalle zwischen den Aktivitätsfronten sind länger.

Damit kann die formulierte Hypothese angenommen werden: bakterieller Überwuchs ist assoziiert mit außergewöhnlicher Nüchternmotilität im Gastrointestinaltrakt. Eine pathogenetische Kausalbeziehung kann aufgrund dieser Aussage allein nicht hergestellt werden. Die veränderte Rhythmik könnte sowohl Ursache als auch Folge des bakteriellen Überwuchs sein. Diese Frage ließe sich nur mit einer Längsschnittuntersuchung klären, bei der Motilität und Atemtest vor und nach Therapie überprüft werden.
Weitere Schwierigkeiten der Interpretation im Hinblick auf eine Kausalbeziehung betreffen die Tatsache, daß die Inhomogenität der Patientenstichprobe bezüglich gastroenterologischen Zweitdiagnosen eine weitere Variable schafft (Tab. 15).
Eine auffällige Assoziation in unserem selektionierten Patientengut besteht zwischen bakteriellem Überwuchs und Leber (9/27)-, Pankreas (10/27)- und peptischen Oberbaucherkrankungen (4/27). Wie im folgenden ersichtlich, liegen auch Kombinationen von Diagnosen vor (s.a. Tab. 15):

Leber: Patient 1/2/4/8/11/13/14/17/23 : 9/27

Pankreas: Patient 2/4/8/11/13/14/16/18/23 : 10/27

peptische Erkrankungen: Patient 3/19/20/24 : 4/27

In den meisten Fällen handelt es sich um Folgen der Alkoholkrankheit.
Kausale Zusammenhänge zwischen diesen Erkrankungen und einem bakteriellen Überwuchs sind bisher nicht beschrieben. Patienten, bei denen ein kausaler Zusammenhang zwischen bakteriellem Überwuchs und gastrointestinaler Grunderkrankung bekannt ist (operative Eingriffe am GI-Trakt, Anazidität, unspezifisch entzündliche Darmerkrankungen mit Befall des Ileum) waren in unserer Studie ausgeschlossen.
Ein gemeinsamer Nenner der hier festgestellten gastrointestinalen Zweiterkrankungen und des bakteriellen Überwuchs könnte die gestörte Nüchternmotilität sein. Diese Tatsache kompliziert jedoch die pathogenetischen Denkmodelle weiter:

- gastrointestinale Grunderkrankungen als solche könnten den bakteriellen Überwuchs ohne Beteiligung der Nüchternmotiltität bedingen.
- gastrointestinale Grunderkrankungen könnten Störungen der Nüchternmotilität hervorrufen, deren Folge dann der bakterielle Überwuchs ist.
- eine primäre Störung der Nüchternmotilität, ohne Beteiligung von gastrointestinalen Zweiterkrankungen verursacht den bakteriellen Überwuchs.

Die Zusammenhänge ließen sich exakt nur klären durch Schaffung von Stichproben mit jeweils einer Variablen. Dies dürfte in der klinischen Praxis schwer praktikabel sein.
Teilergebnisse liefert eine vorgelegte Studie (93), in der bei 18 Patienten mit positivem 14-C-Glycocholatatemtest und abdomineller Symptomatik die Diagnose eines bakteriellen Überwuchs gestellt wurde. Die Nüchternmotilität wurde vor antibiotischer Therapie registriert, der Atemtest vor und nach antibiotischer Therapie durchgeführt. Die Ergebnisse waren wie folgt:

1. 12/18 zeigten vor Therapie einen pathologischen, nach Antibiose einen normalen Atemtest.
2. 6/18 hatten vor und nach Therapie einen pathologischen Atemtest.

Die Motilität der Teilstichproben zeigte folgendes Ergebnis:

1. 5/12 veränderte Nüchternmotilität
   7/12 normale Nüchternmotilität
2. 6/18 normale Nüchternmotilität

Die Interpretation auch dieser Studie ist nur phänomenologisch möglich, denn

- die Nüchternmotilität wurde nicht vor und nach Therapie registriert
- Patienten mit abnormer Nüchternmotilität oder pathologischem Atemtest hatten Zweiterkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die als solche bereits eine Erklärung für die festgestellten krankhaften Befunde - abnorme Nüchternmotilität oder pathologischer Atemtest boten (neurogene intestinale Enteropathie

bei Diabetes mellitus und Kollagenosen, operative Eingriffe am Trakt, entzündliche Darmerkrankungen mit Resorptionsstörungen).

Zusammenfassend läßt sich hier lediglich feststellen, daß die Kombination von Befunden bemerkenswert ist:

- normale Nüchternmotilität mit pathologischem Atemtest vor und nach Therapie
- normaler Atemtest mit pathologischer Nüchternmotilität
- pathologischer Atemtest mit normaler Nüchternmotilität.

Aufgrund der inhaltlichen Voraussetzungen und der Variabilität der Eingangskriterien lassen sich jedoch auch aus den Daten dieser Studie keine Kausalbeziehungen herstellen.

Die Wertung eines pathologischen Atemtests im Einzelfall darf nur unter Berücksichtigung aller Zusammenhänge erfolgen, da auch eine beschleunigte intestinale Passage und Erkrankungen des terminalen Ileum zu Resorptionsstörungen der Gallensäuren und damit zu einem pathologischen Atemtest führen (94).

In der klinischen Praxis wird aus pragmatischen Gründen die Diagnose eines bakteriellen Überwuchs bei entsprechenden Symptomen (Wechsel der Stuhlgewohnheiten, Meteorismus, Abdominalschmerzen) und positivem Atemtest auch bei Vorliegen von Zweitdiagnosen angenommen. Die antibiotische Behandlung wird dann empfohlen und aus der Besserung der Symptome auf die Korrektheit der präsumptiven Diagnose geschlossen.

Bei einem pathologischen Atemtest ohne oder mit Symptomatologie, der nicht durch eine entsprechende Grunderkrankung erklärt wird, muß zum Zeitpunkt der Diagnose und im Hinblick auf die erwähnten möglichen Folgeerkrankungen der Malabsorption die Frage der klinischen Wertigkeit gestellt werden.
Die Messung der Nüchternmotilität scheint besonders in diesen Fällen sinnvoll, da doch jegliche weitere Erklärung für den bakteriellen Überwuchs fehlt und die Ursache für den bakteriellen Überwuchs in einer pathologischen Nüchternmotilität gesucht werden kann. Damit wäre gleichzeitig die Indikation für diese Untersuchung in der klinischen Praxis zum jetzigen Zeitpunkt definiert.
Es bietet sich dann auch eine therapeutische Konsequenz zusätzlich zur Antibiose an: Medikation mit einer motilitätssteigernden Substanz (Domperidon oder Metoclopramid). Eine Induktion von aktivitätsfrontähnlicher Peristaltik in den Nüchternphasen durch diese Substanzen wird beschrieben (95).

Gegen die Annahme eines obligaten Zusammenhangs zwischen pathologischer Nüchternmotilität und bakteriellem Überwuchs spricht die Tatsache, daß auch in unserer Stichprobe Patienten mit kurzer Intervalldauer einen bakteriellen Überwuchs hatten. Diese Patienten könnten jedoch zu anderen Tageszeiten, d.h. außerhalb des Untersuchungszeitraumes, lange Intervalle haben. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, daß für die Entstehung eines bakteriellen Überwuchs die Nüchternmotilität nicht bei allen Patienten als einziger Faktor verantwortlich sein kann.

Es sei betont, daß die formulierte und positiv beantwortete Hypothese nur die Stichprobe als Gesamtheit betrifft. Die Interpretation des Befundes einer ungewöhnlichen Nüchternmotilität im Einzelfall kann - ebenso wie die Wertung eines pathologischen Atemtestes-nur im Zusammenhang mit allen vorliegenden Befunden einer gastroenterologischen Diagnostik erfolgen. Die Tatsache, daß ein bakterieller Überwuchs zusammen mit einer Reihe von Zweiterkrankungen im Gastrointestinaltrakt vorliegen kann, erfordert eine sorgfältige Interpretation der Symptome bei diesen Patienten.

## 4.4. Beurteilung der Methode als Untersuchungsverfahren im Rahmen der Diagnostik einer gastroenterologischen Schwerpunktabteilung

- alternative Untersuchungsverfahren
  1. Elektrogastrographie
  2. Kineradiographie
  3. Nuklidszintigraphie
  4. Radiotelemetrie
  5. elektromechanische Druckwandler
  6. Dehnungsmeßstreifen

- Wertung der intraluminalen Manometrie mit wasserperfundierten Kathetern

Die Druckmessung mit wasserperfundierten Kathetern über ein pneumo-hydraulisches Infusionssystem mit niedriger Compliance liefert derzeit als einziges Verfahren qualitativ und quantitativ exakt reproduzierbare Daten, sowohl bei der Aufzeichnung der Motilität im Nüchternzustand und nach Nahrungsaufnahme (5, 98), als auch bei der Messung von Druckverläufen der gastrointestinalen Sphincteren im oberen Trakt (96, 97).
Alternative Untersuchungsverfahren sind vorhanden, aber jeweils mit entsprechenden Informationsverlusten behaftet oder beim Menschen nicht praktikabel.
Dabei kann man qualitative, nicht-invasive Methoden (ohne Intubation des Gastrointestinaltraktes) von quantitativen, vorwiegend invasiven Methoden abgrenzen.

Verfahren ohne Intubation des GI-Traktes

1. Die **Elektrogastrographie** hat den Vorteil eines nichtinvasiven, somit patientenfreundlichen Verfahrens. Mit dieser Methode kann über extern an der Bauchhaut angebrachte Elektroden die elektrische Aktivität der glatten Muskelzellen ("slow waves") des GI-Traktes registriert werden. Nachteil des Verfahrens ist, daß entsprechende mechanische Druckabläufe nicht erfaßt werden - i.e. die Peristaltik - und elektrische Phänomene im GI-Trakt mit mechanischen nur unter besonderen Voraussetzungen identisch sind (s. Einleitung) (99, 100).

2. Ebenfalls nicht invasiv ist die **Kineradiographie**, mit der peristaltische Vorgänge im GI-Trakt über lange Zeit qualitativ dargestellt werden können. Die hohe Strahlenbelastung läßt jedoch eine längerdauernde Aufzeichnung, wie bei der Registrierung der Nüchternmotilität erforderlich, beim Menschen nicht zu. Außerdem ist eine Aussage über Druckabläufe nicht möglich (101).

3. Bei der **Nuklidszintigraphie** können ebenfalls qualitative Aussagen über die Peristaltik des GI-Traktes getroffen werden. Über oral und parenteral applizierte Substanzen, die auch biliär sezerniert werden, kann insbesondere die Physiologie und Pathophysiologie des gastro-ösphagealen und duodeno-gastralen Refluxes untersucht werden. Eine Quantifizierung des Verfahrens ist jedoch derzeit noch problematisch (102).

Verfahren mit Intubation des GI-Traktes

4. Bei der Radio-Telemetrie werden mechanische Druckabläufe über einen geschluckten Sensor erfaßt, der mittels eines Fadens in seiner Position gehalten wird. Die Signale werden extern aufgezeichnet.
   Nachteil des Verfahrens ist eine gewisse Unsicherheit der Informationsübertragung vom Sensor auf die Messeinheit. Es können Informationsverluste auftreten, die insbesondere bei Messungen der intestinalen Nüchternmotilität zu inhaltlichen Verzerrungen führen können. Vorteil der Methode ist eine bessere Akzeptanz bei Langzeitmessungen, da der intestinale Sensor lediglich durch einen Faden oral befestigt wird (103).

5. Sehr exakte Daten über Druckverläufe und elektrische Vorgänge im GI-Trakt liefern integrierte Elektroden und Dehnungsmeßstreifen, die auf die Serosa aufgenäht werden (104). Das Verfahren ist bis jetzt jedoch nur im Tierversuch anwendbar. Möglicherweise ergeben sich hier Indikationen am Menschen bei komplizierten Verlaufsformen der Ulcuskrankeit, die operativ behandlungsbedürftig sind.
   Die Rolle von Motilitätsstörungen bei der Pathogenese des Ulcusleidens wird derzeit genauer definiert (5). Denkbar ist hier die Kombination mit Implantation eines GI-Schrittmachers.

6. Bei der Motilitätsaufzeichnung über elektromechanische Druckwandler treten technische Probleme nicht auf, das Verfahren ist verlässlich. Die großkalibrigen Katheter eignen sich jedoch nur zur Ösophagusdruckmessung, nicht zur Langzeitmessung der intestinalen Nüchternmotilität (105).

...

**Wertung der intraluminalen Druckmessung mit wasserperfundierten Kathetern**

Die Druckmessung mit wasserperfundierten Kathetern ist somit derzeit das einzige Verfahren zur qualitativen und quantitativen Aufzeichnung der intestinalen Motilität.
Die Grenzen der Methode liegen in der persönlichen Akzeptanz für den Patienten und in der personellen Belastung für eine Abteilung. Beide Faktoren betreffen die Tatsache, daß für sinnvolle Aussagen bis jetzt noch Langzeituntersuchungen erforderlich sind. Die naso- oder oro-intestinale Intubation begrenzt ebenso wie die lange Immobilisation den Willen zur Mitarbeit auch motivierter Patienten. Nicht unproblematisch ist auch das Plazieren des Katheters, das nur mit geschultem Personal möglich ist, da die Magenpassage aufgrund der Flexibilität der Katheter schwierig ist. Außerdem ist eine röntgenologische Lagekontrolle des Katheters vor und nach Abschluß der Motiltitätsaufzeichnung wegen der Möglichkeit einer Deplazierung erforderlich. Dies ist im Rahmen des Routinebetriebes einer klinischen Abteilung ein weiterer zeitlich begrenzender Faktor.
Aus den genannten Gründen wurde im Hinblick auf die Praktikabilität die Untersuchungsdauer in unseren Stichproben begrenzt. Frühester Untersuchugnsbeginn war 7.30 h, spätester Abbruchtermin 15.00 h.
Wünschenswert als alternative Untersuchungsmethode wäre somit ein Untersuchungsverfahren, das den Patienten nicht mit einer Intubation belastet, das in der Installation und Überwachung nicht aufwendig ist, und das zudem noch digital ausgewertet werden könnte.

Denkbar wäre hier eine externe Aufzeichnung der Schluckfrequenz. Nach heutigem Wissensstand geht der motorischen Phase III des Motorkomplex eine sekretorische Phase III voraus mit Anstieg der Volumensekretion aller Verdauungsdrüsen (20). Es kann mit Sicherheit angenommen werden, daß die Schluckfrequenz eine Funktion der Volumensekretion der Speicheldrüsen ist, so daß aus einer Erhöhung der Schluckfreqenz auf das Auftreten der intestinalen Phase III des Motorkomplex geschlossen werden könnte. Unklar ist bisher nur, ob die Sekretion der Speicheldrüsen wirklich der Zyklik des Motorkomplex angeschlossen ist (106). Die Klärung der genannten Probleme erfolgt derzeit in der Abteilung.

Die Entscheidung über den Einzug routinemäßiger Motilitätsmessungen in den Alltag der Diagnostik einer gastroenterologischen Schwerpunktabteilung wird, neben einer Verbesserung der Methodik, abhängen von der Einsicht eines breiteren Kreises Informierter in die Dringlichkeit derartiger Messungen. Diese Einsicht kann nur vermittelt werden durch eine bessere Aufklärung pathogenetischer Zusammenhänge, die die Krankheitsentstehung erklärt und in einem zweiten Schritt die Erkrankung therapierbar macht.

Im Hinblick auf die Pathogenese eines bakteriellen Überwuchs sollte dies durch die vorgelegte Arbeit geschehen. Weitere mögliche Indikationen für die manometrische Aufzeichnung der Nüchternmotilität werden in Zukunft die peptischen Erkrankungen des oberen Traktes sein: die Refluxkrankheit der Speiseröhre und das Geschwürsleiden. Es ist einsichtig, daß gerade das Verhalten von Sekretion und Motilität im Nüchternzustand in ihrem Zusammenspiel für die Pathogenese dieser Erkrankungen von Bedeutung sind, da die Schleimhaut des

oberen GI-Traktes der cyclisch erhöhten Nüchternsekretion ungeschützt ausgesetzt ist. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn ein geregelter Abtransport der Sekrete aufgrund von Motilitätsstörungen nicht mehr gewährleistet ist.
Exakte Daten über die Pathogenese des Ulcus duodeni liegen in dieser Beziehung bereits vor, hier wird die Messung der Nüchternmotilität gekoppelt werden mit einer duodenalen Aciditätsmessung (pH-Metrie, 5).

Ein weiterer Ausblick ist die Kombination der Nuklidszintigraphie mit der intraluminalen Manometrie bei der Klärung der Pathogenese des Steinleidens der Gallenwege: hier kann die Gallenblasenentleerung im zeitlichen Verhältnis zum Auftreten der Phase III des Motorkomplexes bestimmt werden (107).

## Zusammenfassung

Die Gastroenterologie steht derzeit vor einer neuen faszinierenden Aufgabe: die Klärung von Motilitätsstörungen in der Pathogenese der Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wird in Angriff genommen.
Gesichtspunkte der Morphologie und Sekretion standen bisher, möglicherweise aufgrund einer ausgereifteren Methodik, im Vordergrund des Interesses innerhalb des klinisch forschenden Fachbereichs.
Die Standardisierung der intraluminalen Druckmessung (37, 38, 39, 40) ermöglichte erstmals den Vergleich der Ergebnisse von Motilitätsuntersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen. An der technischen Weiterentwicklung und Standardisierung anderer, hier erläuterter Verfahren wird derzeit gearbeitet. Maßstab im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen ist bis jetzt noch die intraluminale Manometrie.

Denkbar und wahrscheinlich ist jedoch in Zukunft eine Kombination der Methoden, wobei das nächste Ziel der jeweils sinnvollste Einsatz bei bestimmten Indikationen sein sollte.

## 5. Zusammenfassung

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorgelegten Studie wurde mit intraluminaler Druckmessung unter vergleichbaren Bedingungen die Nüchternmotilität des Gastrointestinaltraktes bei 27 gesunden Probanden und 27 Patienten mit bakteriellem Dünndarmüberwuchs untersucht.
Die Pathogenese des bakteriellen Dünndarmüberwuchs ist bei Patienten mit bestimmten gastrointestinalen Zweiterkrankungen (i.e. Störungen der Kontinuität des Traktes) erklärbar. Es ist denkbar, daß Störungen der Motilität des Gastrointestinaltraktes im Nüchternzustand bei Patienten ohne diese Zweiterkrankungen an der Entstehung eines bakteriellen Überwuchs beteiligt sind.

Dem Erscheinungsbild nach unterteilt man die Nüchternmotilität in vier Phasen. Dabei ist dem heutigen Konzept nach eine charakteristische Phase ("Phase III - Aktivitätsfront") der interdigestiven Motilität verantwortlich für einen geregelten Abtransport von Nahrungs-, Sekret- und Zellresten. Störungen in der Morphologie und Rhythmik dieser Phase könnten aufgrund dann folgender Milieuveränderungen an der Entstehung eines bakteriellen Überwuchs beteiligt sein.

Den gewonnenen Ergebnissen nach bestehen jedoch keine Unterschiede der Kenngrößen Dauer, Kontraktionsfrequenz, Ausbreitungsgeschwindigkeit und Amplitudenhöhe der Aktivitätsfronten zwischen der Stichprobe gesunder Probanden und der hier untersuchten Stichprobe von Patienten mit bakteriellem Überwuchs. Veränderungen der Morphologie der Phase III scheinen somit an der Entstehung eines bakteriellen Überwuchs nicht beteiligt zu sein.

In beiden Stichproben schwankte die Dauer der Aktivitätsfronten intra- und interindividuell. Ein intraindividueller Zusammenhang zwischen dem Abstand und der Dauer der Aktivitätsfronten besteht ebensowenig wie ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Aktivitätsfronten untereinander. Kontraktionsfrequenz und Ausbreitungsgeschwindigkeit sind kaum variable biologische Konstanten. Der Druckverlauf zeigt in der Oszillation keine Gesetzmäßigkeit. Die Variabilität der Dauer der Aktivitätsfronten unter gleichen Versuchsbedingungen läßt auf eine intraindividuell unterschiedliche Steuerung der Phase III schließen.

Die interindividuelle Rhythmik der Nüchternmotilität bei Gesunden im Tagesverlauf ist charakterisiert durch eine große Variabilität der Häufigkeit der Aktivitätsfronten. Man nahm bisher an, daß die Aktivitätsfronten, im Tagesablauf zufällig auftreten.
Dies ist den vorliegenden Ergebnissen nach nicht der Fall. Eine zeitliche Koinzidenz der Aktivitätsfronten bei einer Stichprobe gesunder Personen an zwei verschiedenen Tagen kann angenommen werden. Die hier formulierten Untersuchungsbedingungen mit vergleichbaren zeitlichen Voraussetzungen und vergleichbaren Teilstichproben hinsichtlich Untersuchungsbeginn, Aufzeichnungsbeginn und Untersuchungsende führen zu reproduzierbaren Ergebnissen. Aus diesen Tatsachen kann geschlossen werden, daß an der Steuerung der Nüchternmotilität zentralnervöse Strukturen beteiligt sind und ein neuartiges Phänomen des Biorhythmus beschrieben wurde. Außerdem wurden Rahmenbedingungen für zukünftige Untersuchungen dieser Art definiert, die ultradiane Messungen als nicht mehr notwendig erscheinen lassen.

Die Stichprobe von Patienten mit bakteriellem Überwuchs zeigt gegenüber einer vergleichbaren Stichprobe von Normalpersonen längere Intervalldauern und weniger Aktivitätsfronten im Rahmen der registrierten Nüchternmotilität. Im Hinblick auf die Rhythmik ist somit bakterieller Überwuchs assoziiert mit außergewöhnlicher Nüchternmotilität. Eine Kausalbeziehung läßt sich den vorliegenden Untersuchungen nach nicht herstellen, es ist jedoch denkbar, daß die beschriebenen Veränderungen der Rhythmik der Nüchternmotilität das Auftreten eines bakteriellen Überwuchs begünstigen.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Bayliss, W.M., Starling, E.H.: The mechanism of pancreatic secretion. Journal of physiology 28: 325 - 353, 1902

2 Boldyreff, W.N.: Fonction periodique de l'organisme chez l'homme et les animaux d'ordre superieur. Q J Physiol 10: 175 - 201, 1916

3 Szurszewski, J.H.: A migrating complex of the canine small intestine. Am J Physiol 217: 1757 - 1763, 1969

4 Itoh, Z., Aizawa, I., Sekiguchi, T.: The interdigestive migrating complex and its significance in man. Clin Gastroenterol Vol 11, No 3: 497 - 521

5 Itoh, Z., Sekiguchi, T.: Interdigestive motor activity in health and disease. Scand J Gastroenterol 18 (Suppl 82): 121 - 134, 1983

6 Mathias, J.R.: Small and large intestinal motility in diarhea diseases. In: The neuromuscular disorders of the gastrointestinal tract. AGA Postgraduate Course 1981

7 Vantrappen, G., Janssens, J.: Le complexe moteur migrant. Gastroenterol Clin Biol 5: 681 - 690, 1981

8 Vantrappen, G., Janssens, J., Hellemans, J., Ghoos, Y.: The interdigestive motor complex of the small intestine. J Clin Invest 59: 1158 - 1166, 1977

9 Code, C.F., Marlett, J.A.: The interdigestive myomyoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. J Physiol 246: 289 - 309, 1975

10 Carlson, G.M., Bedi, B.S., Code, C.F.: Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. Am J Physiol 222: 1027 - 1030, 1972

11 Thompson, D.C., Wingate, D.L. et al: Normal patterns of human upper small bowel motor activity recorded by prolonged radiotelemetry. Gut 21: 500 -506 1980

12 Thompson, D.G., Archer, L., Green, W.J., Wingate, D.L.: Fasting motor activity occurs during a day of normal meals in healthy subjects. Gut 22: 489 - 492, 1981

13 Code, C.F., Schlegel, J.F.: The gastrointestinal interdigestive housekeeper: motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog. In: Proceedings of the Fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility. Daniel EE (ed): 631 - 634, 1973

14 De Wever, I., Eeckhout, C., Vantrappen, G., Hellemans, J.: Disruptive effect of test meals on interdigestive motor complex in dogs. Am J Physiol 235: E661 - E665, 1978

15 Grivel, M.I., Ruckebusch, Y.: The propagation of segmental contractions along the small intestine. J Physiol 227: 611 - 625, 1972

16 Itoh, Z., Aizawa, I., Honda, R., Hiwatashi, K., Couch, E.F.: Control of lower esophageal sphincter contractile activity in conscious dogs. Dig Dis 23: 341 - 345, 1978

17 Itoh, Z., Aizawa, I., Takeuchi, S., Honda, R., Takahashi, I., Mori, K.: Mechanismus by which the interdigestive motor pattern becomes irregular in conscious dogs. In: Gastrointestinal Motility. Christensen J (ed), Raven Press, New York: 279 - 287, 1980

18 Lux, G., Lederer, P., Femppel, J., Rösch, W., Domschke, W.: Motor and secretory activity of the duodenal interdigestive complex: an integrated function. In: Gastrointestinal Motility. Christensen J (ed), Raven Press, New York: 311 - 318, 1980

19 Peeters, T.L., Vantrappen, G., Janssens, J.: Bile acid output and the interdigestive migrating motor complex in normals and in cholecystectomized patients. Gastroenterol. 79: 678 - 681, 1980

20 Vantrappen G., Peeters, T.L., Janssens, J.: The secretory component of the interdigestive migrating motor complex in man. Scand J Gastroenterol 14: 662 - 667, 1979

21 Dent, J., Dodds, W.J., Hogan, W.J., Sekiguchi, T.: Interdigestive phasic contractions of the lower esophageal sphincter (LES) in humans. Clinical Research 26: 705, 1978

22 Itoh, Z., Takahashi, I.: Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state. Am J Physiol 73: G 183 - G 189, 1981

23 Wingate, D.L.: Motricité et absorption (éditorial). Gastroenterol Clin Biol 5: 487 - 489, 1981

24 Gorbach, S.L.: Intestinal microflora. Gastroenterol 60: 1110 - 1128, 1971

25 Tabaqchali, S.: The pathophysiological role of small intestinal bacterial flora. Scand J Gastroenterol Suppl 6: 139 - 163, 1970

26 Donaldson, R.M. jr.: Role of indigenous enteric bacteria in intestinal function and disease. In: Handbook of physiology, section 6, alimentary canal, Washington, DC: American physiological Society: 2807 - 37, 1968

27 King, C.E., Toskes, P.P.: Small intestine bacterial overgrowth. Gastroenterol 76: 1035 - 55, 1979

28 Gorbach, S.L., Tabaqchali, S.: Bacteria, bile and the small bowel. Gut 10: 963 - 72, 1969

29 Gracey, M.: The contaminated small bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. Am J Clin Nutr 32: 234 - 43, 1979

30 Ament, M.E., Shimoda, S.S., Saunders, D.R. et al: Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal stasis syndrome. Gastroenterol 63: 728 - 47, 1972

31 Donaldson, R.M. jr.: Small bowel bacterial overgrowth. Adv Int Med 16: 191 - 212, 1970

32 Gracey, M.: Intestinal absorption in the "contaminated small bowel syndrome". Gut 12: 403 - 410, 1971

33 Chernov, A.J., Doe, W.F., Gompertz, D.: Intrajejunal volatile fatty acids in the stagnant loop syndrome. Gut 13: 103 - 6, 1972

34 Northfield, T.C., Draser, B.S., Wright, J.T.: Value of small intestinal bile acid analysis in the diagnosis of the stagnant loop syndrome. Gut 14: 341 - 47, 1973

35 CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences: Proposed international guidelines for biomedical research involving human subjects. In: Br Med J 285: 1186, 1982

36 Hurwitz, A.L., Duranceau, A., Haddad, J.K.: Disorders of Esophageal Motility. Vol XVI, Major Problems in Internal Medicine, WB Saunders & Co, Philadelphia, 1979

37 Arndorfer, R.C., Dodds. W.J. et al.: Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. Gastroent. 73: 23 - 27, 1977

38 Dodds, W.J., Stef, J.J., Hogan, W.J.: Factors determining pressure measurement accuracy by intraluminal esophageal manometry. Gastroent. 66: 592 - 600, 1974

39 Stef, J.J., Dodds, W.J., Hogan, W.J., Linehan, J.H., Stewart, E.T.: Intraluminal esophageal manometry: an analysis of variables affecting recording fidelity of peristaltic pressures. Gastroent. 67: 221 - 230, 1974

40 Dodds, W.J.: Instrumentation and methods for intraluminal esophageal manometry. Arch. Int. Med. 136,5: 515 - 523, 1976

41 Hepner, C.W.: Breath tests in gastroenterology. Adv Intern Med 23: 25 - 45 , 1978

42 Hofmann, A.F., Lauterburg, B.H.: Breath test with isotopes of carbon: progress and potential. J Lab Clin Med 90: 405 - 411, 1977

43 Solomons, N.W., Schoeller, D.A., Wagenfeld, J.B. et al.: Application of a stable isotope (13-C) - labeled glycocholate breath test to diagnosis of bacterial overgrowth and ileal dysfunction. J Lab Clin Med 90: 431 - 439, 1977

44 Fromm, F., Hofmann, A.F.: Breath test for altered bile acid metabolism. Lancet 2: 621 - 625, 1971

45 Sherr, H.P., Sasaki, Y., Newman, A. et al.: Detection of bacterial deconjugation of bile salts by a convenient breath analysis technique. N Engl J Med 285: 656 - 661, 1971

46 Parkin, D.M., Cussons, D.J., Rooney, T. et al.: Evaluation of the "breath test" in the detection of bacterial colonisation of the upper gastro-intestinal tract. Lancet 2: 777 - 780, 1972

47 Rhodes, J.M., Jewell, D.P., Middleton, P.: Breath hydrogen after lactulose as a diagnostic test for bacterial overgrowth. Gut 18: A 985 - 6, 1977

48 Levitt, M.D., Donaldson, R.M.: Use of respiratory hydrogen (H2) excretion to detect carbohydrate malabsorption. J Lab Clin Med 75: 937 - 945, 1970

49 Metz, G., Gassull, M.A., Drasar, B.S. et al.: Breath hydrogen test for small intestinal bacterial colonisation. Lancet 1: 668 - 9, 1976

50 Wingate. D.L.: The eupeptide system: a general theory of gastrointestinal hormones. Lancet 1, 529 - 532, 1976

51 Peeters, T.L., Vantrappen, G., Janssens, J.: Somatostatin has a physiological role in the regulation of migrating motor complex in man. Gut 24: A 353, 1983

52 Janssens, J., Vantrappen, G., Peeters, T.L.: Activity front of the migrating motor complex of the human stomach (but not of the small intestine) is motilin dependent. Gut 24: A 353, 1983

53 Pearse, A.G.E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. Journal of Histochemistry an Cytochemistry 17: 303 - 313, 1969

54 Roberts, G.W., Crow, T.J., Polak, J.M.: Neuropeptides in the brain. In: Bloom SR, Polak JM (eds): Gut hormones (2nd ed), London: Churchill Livingstone, 1981: 457 - 463

55 Elde, R., Hökfelt, T., Johansson, O., Ljungdahl, A., Nilsson, G., Jeffcoate, S.L.: Immunohistochemical localization of peptides in the nervous system. In: Hughes J (ed) Centrally acting peptides. Macmillan Press Ltd. London: 17 - 36, 1978

56 Emson, P.C.: Peptides as neurotansmitter candidates in the mammalian CNS. In: Phillis J, Kirkaert J (eds) Progress in neurobiology, Vol 13, Pergamon Press: 61 - 116, 1979

57 Osaka, M., Sasagawa, T., Fujita, T.: Granule release from endocrine cells in acidified human duodenal bulb: an electron microscopic study of biopsy materials. Archivum Histologicum Japonicum 37: 73 - 94, 1974

58 Kobayashi, S., Sasagawe, T.: Morphological aspects of the secretion of gastro-enteric hormones. In: Fujita T (ed) Endorine gut and pancreas. Amsterdam - New York: Elsevier: 255 - 271, 1976

59 Fujita, T., Kobayashi, S.: The endocrine cell. In: Bloom, SR, Polak JM (eds): Gut hormones (2nd ed), London: Churchill Livingstone, 1981: 90 - 96

60 Thomas, P.A., Akwari, D.E., Kelly, K.A.: Hormonal control of gastrointestinal motility. World J Surg: 545 - 552, 1969

61 Burnstock, G., Costa, M.: Inhibitory innervation of the gut. Gastroent 64: 141 - 144, 1973

62 Polak, J.M., Bloom, S.R.: Organisation of the gut peptidergic innervation. In: Bloom SR, Polak JM (eds): Gut hormones (2nd ed), London: Churchill Livingstone, 1981: 487 - 494

63 Burnstock, G. et al.: Non-adrenergic, non-cholinergic autonomic neurotransmission mechanisms. NRP Bulletin, Vol 17, Cambridge, Mass, MIT Press, Boston: 179 - 519

64 Gershon, M.: Non-adrenergic, non-cholinergic autonomic neurotransmission mechanisms. In: Burnstock G et al (eds): NRP Bulletin, Vol 17, Cambridge (Mass) MIT Press: 414 - 424, 1979

65 Aeberhard, P.F., Magnenat, L.D., Zimmermann, W.A.: Nervous control of migratory myoelectric complex of the small bowel. Am J Physiol 238: G 102 - G 108, 1980

66 Sarr, M.G., Kelly, K.A.: Myoelectric activity of the autotransplanted canine jejunoileum. Gastroenterol 81: 303 - 310, 1981

67 Itoh, Z., Takayanagy, R., Takeuchi, S., Isshiki, S.: Interdigestive motor activity of Heidenhain pouches in relation to main stomach in conscious dogs. Am J Physiol 234: E 333 - E 338, 1978

68 Marlett, J.A., Code, C.F.: Effects of celiac and superior mesenteric ganglionectomy on interdigestive myoelectric complex in dogs. Am J Physiol 237: E 432 - E 436, 1979

69 Bueno, L., Praddaude, F., Ruckebusch, Y.: Propagation of electrical spiking activity along the small intestine: Intrinsic versus extrinsic neural influences. J Physiol 292: 15 - 26, 1979

70 Ruckebusch, Y., Bueno, L.: Migrating myoelectrical complex of the small intestine. An intrinsic activity mediated by the vagus. Gastroenterol 73: 1309 - 1314, 1977

71 Itoh, Z., Aizawa, I., Takeuchi, S.: Neural regulation of interdigestive motor activity in canine jejunum. Am J Physiol 238: G 91 - G 96, 1981

72 Diamant, N.E., Hall, K., Mui, H., El-Sharkawy, T.Y.: Vagal control of the feeding motor pattern in the lower esophageal sphincter stomach and upper small intestine of dog. In: Gastrointestinal Motility. Christensen J (ed), Raven Press, New York: 261 - 265

73 Finch, P., Ingram, D., Henstridge, J., Catchpole, B.: The relationship of sleep stage to the migrating gastrointestinal complex in man. In: Gastrointestinal Motility. Christensen J (ed), Raven Press, New York: 261 - 265, 1980

74 Itoh, Z., Nakaya, M., Suzuki, T.: Neurohormonal controll of gastrointestinal motor activity in conscious dogs. Peptides 2 (supp 2): 223 - 228, 1982

75 McCrae, S., Younger, K., Thompson, D.G., Wingate, D.L.: Sustained mental stress alters human jejunal motor activity. Gut 23: 404 - 409, 1982

76 Koch, K.L., Martin, J.L., Mathias, J.R.: Where is the biologic clock? The migrating action potential complex in vitro. Dig Dis Sci 25: 725, 1980

77 Kelly, K.A.: Gastric motility in health and after gastric surgery. Viewp Dig Dis 2, No 8, March 1976

78 De Wever, I., Eeckhout, C., Vantrappen, G., Hellemans, J.: Distruptive effect of test meals on interdigestive motor complex in dogs. Am J Physiol 235: E 661 - E 665, 1978

79 Hartmann, E.: The 90-minute sleep-dream cycle. Arch Gen Psychiatry 18: 280 - 286, 1968

80 Kripke, D.F. In: Weizman (ed): Ultradian rhythms in sleep and wakefulness. Vol 1, Jamaica NY, Spectrum Publications, Inc: 305 - 325, 1974

81 Dement, W., Kleitman, M.: Cyclic variations in EEG during sleep an their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 9: 673 - 690, 1957

82 Hobson, J.A., McCarley, R.W., Wyzinski, P.W.: Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. Science 189: 55 - 58, 1975

83 Lavie, P., Kripke, F.: Ultraradian rhythms in urine flow in waking humans. Nature 269: 142 - 143, 1977

84 Aserinsky, E., Kleitman, N.: Regularly occuring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 118: 273 - 274, 1953

85 Kripke, D.F., Lavie, P., Parker, D. et al: Plasma parathyroid hormone and calcium are related to sleep stage cycles. J Clin Endocrin Metab 47: 1021 - 1027, 1978

86 Bartter, F.C., Delea, C.S.: A map of blood and urinary changes related to circadian variations in adrenal cortical function in normal subjects. Ann NY Acad Sci 98: 969 - 75, 1962

87 Ritchie, A.W.S., Oswald, I., Micklem, H.S., Boyd, J.E., Elton, R.A., Jazwinska, E., James, K.: Circadian variation of lymphocyte subpopulations: a study with monoclonal antibodies. Br Med J 286: 1773 - 5, 1983

88 Bertouch, J.V., Roberts-Thompson, P.J., Bradley,J: Diurnal variation of lymphocyte subsets identified by monoclonal antibodies. Br Med J 286: 1171 - 2, 1983

89 Abo, T., Kawate, T., Itoh, K. et al.: Characterization of rhythms and cell components in circadian variations of human and mouse lymphocytes. Chronobiologia 6: 71 - 2, 1979

90 Finch, P.M., Ingram, D.M., Henstridge, J.D., Catchpole, B.N.: Relationship of fasting gastroduodenal motility to the sleep cycle. Gastroent. 83: 605 - 12, 1982

91 Lux, G.: Interdigestive intestinale Aktivität - manometrische, myographische und sekretionsanalytische Untersuchungen bei Probanden und bei Patienten mit Colon spasticum, chronischer Pankreatitis und Refluxkrankheit der Speiseröhre. Habilitationsschrift Erlangen, 1979: 91 - 93

92 McRae, S., Younger, K., Thompson, D.C., Wingate, D.L.: Sustained mental stress alters human jejunal motor activity. Gut 23: 404 - 409, 1982

93 Vantrappen, G., Janssens, J., Hellemans, J., Choos, Y.: The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine. J Clin Invest 59: 1158 - 1166, 1977

94 Solomons, N.W., Schoeller, D.A., Wagenfeld, J.B. et al.: Application of a stable isotope (13-C) - labeled glycocholate breath test to diagnosis of bacterial overgrowth and ileal dysfunction. J Lab Clin Med 90: 431 - 439, 1977

95 Lederer, P.C., Lauterbach, H., Schmitt, W., Domschke, W., Lux, G.: Coordination of gastric and duodenal interdigestive motility: effect of metoclopramide. Gut: A 361, 19 (abstr)

96 Geenen, J., Hogan, W.J., Dodds, W.J., Stewart, E., Arndorfer, R.: Intraluminal pressure recording from the human spincter of oddi. Gastroenterol 78: 317 - 324, 1980

97 Dent, J.: A new technique for continous sphincter pressure measurement. Gastroenterol 71: 263 - 267, 1976

98 Duthie, H.L.: Applications cliniques des méthodes de mésure de la motricité gastro-intestinale. Gastroenterol Clin Biol 7: 657 - 659, 1983

99 Martin, A., Thillier, J.L.: L'éléctro-gastroentérographie. La Presse Médicale 79, No 27: 1235 - 1237, 1971

100 Hölzl, R.: Non-invasive measurement of gastrointestinal motility in experimental psychosomatics. In: Wolters WH, Sinnema G (eds): Psychosomatics and Biofeedback. Utrecht, Bohm: 42 - 56, 1979

101 Ehrlein, H.J., Keinke, O., Schemann, M.: Studies on the process of gastric emptying. Gastroenterol Clin Biol 7: 711, 1983 (abstr)

102 Jian, R.: Intérêt clinique de la scintigraphie dans l'exploration du tube digestif. Gastroenterol Clin Biol 7: 693 - 702, 1983

103 Thompson, D.G., Wingate, D.L. et al.: Normal patterns of human upper small bowel activity recorded by prolonged radiotelemtry. Gut 21: 500 - 506, 1980

104 Bass, P., Wiley, J.N.: Contractile force transducer for recording muscle activity in unanesthetized animals. J Appl Physiol 32: 567 - 570, 1972

105 Weihrauch, T.R.: Methods for intraluminal manometry. In: Disorders of esophageal motility. Weihrauch TR (ed), Urban + Schwarzenberg, Berlin: 25 - 32, 1980

106 Domschke, S., Domschke, W. et al.: Effects of 13-nle-motilin on salivary, gastric and pancreatic secretions in man. Dig Dis 21: 789 - 792, 1976

107 Kraglund, K., Hjermind, J. et al.: The relationship between gastrointestinal cyclic motor activity and gallbladder emptying in humans. Gastroenterol Clin Biol 7: 702, 1983 (abstr)

108 Swinscow, T.D.W.: Statistics at square one. BMJ Monograph, 1981

109 Siegel, S.: Non-parametric statistics for the behavioral sciences. New York, NY: McGraw-Hill, 1956

110 Tukey, J.W.: Exploratory data analysis. Reading, Mass: Addison-Wesley, 1977

Mit dieser Arbeit konnte eine Wunschvorstellung verwirklicht werden: es war mein Ziel, eine wissenschaftliche Fragestellung selbst formulieren und bearbeiten zu können, motiviert durch Eigeninteresse an der Sache. Daß dies im Rahmen der Ausbildung zum Arzt für Innere Medizin und Gastroenterologie zugleich mit dem Aufbau einer Funktionseinheit für Gastrointestinale Manometrie gelingen konnte, darf als Glücksfall bezeichnet werden.
Ich danke im besonderen meinem Chef, Herrn Professor Kaess, für die jederzeit gewährte intellektuelle und finanzielle Unterstützung auf diesem nicht alltäglichen Weg.

Wertvolle Hilfe gewährten:
Herr Oberarzt Dr. O. Kuntzen und die Damen Collin, Meier und Fänger bei der Durchführung der Atemtestverfahren (Labor der Abteilung)
Herr Michael Bleese mit Rat und Tat bei technischen Problemen an der Manometrieeinheit
Herr Dieter Melchart bei den Druckmessungen
Fräulein Cornelia Weigl bei Auswertungen der Druckkurven
Frau Irmi Sebert bei der Gestaltung der Endfassung.

**LEBENSLAUF**

| | |
|---|---|
| 27.1.1950 | geboren als Sohn des Facharztes für Innere Medizin Dr. med. Adalbert Diegmann und der Sportlehrerin Rosemarie Diegmann, geb. Benz, zu Weinheim an der Bergstraße |
| 1956 - 1969 | Schulbesuch mit Abitur am Gymnasium Bad Tölz |
| 1969 - 1975 | 12 Semester Studium der Humanmedizin an der Rupprecht-Karls-Universität Heidelberg |
| 21.11.1975 | Staatsexamen |
| 1.2.1976 - 31.3.1977 | Medizinalassistentenzeit:<br>- 5 Monate Innere Medizin, Gastroenterologie 1. Med. Abteilung des Krankenhauses München - Neuperlach (Prof. Dr. R. Ottenjann)<br>- 4 Monate Innere Medizin, Kardiologie 2. Med. Abteilung des Krankenhauses München - Harlaching (Dr. F. Kiefhaber)<br>- 4 Monate Chirurgie, Abdominalchirurgie Chirurgische Abteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg (Prof. Dr. W. Grill) |
| 31.3.1977 | Approbation als Arzt |
| 1.7.1977 - 30.6.1979 | Militärdienstzeit am Flugmedizinischen Institut der Luftwaffe in Fürstenfeldbruck erstes Jahr der Ausbildung zum Arzt für Innere Medizin |
| 1.10.1979 - | Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin und Gastroenterologie in der 5. Med. Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing, Lehrkrankenhaus der Ludwigs-Maximilians-Universität München (Prof. Dr. H. Kaess) |
| Sept./Okt. 1981 | Gastaufenthalt am Center for Ulcer Research and Education (CURE) im VA Wadsworth Medical Center der University of California at Los Angeles (UCLA) (Dres. M.I. Grossman und A.F. Ippoliti) |
| März 1982 | Gastaufenthalt am Medical College der University of Wisconsin in Milwaukee (Dres. J.W. Dodds und W.J. Hogan) |
| 1984 | Promotion |